

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

109

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri-Albert-François LÉVÊQUE

Né le 23 juillet 1908, à Rennes (Ille-et-Vilaine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

par la N-méthyléthylphényl malonylurée

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri-Albert-François LÉVÊQUE

Né le 23 juillet 1908, à Rennes (Ille-et-Vilaine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

par la N-méthyléthylphényl malonylurée

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

DOYEN.. G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	N.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 CULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
	} Clinique obstétricale.	MM	
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

par la N - méthyl éthyl phényl malonylurée

CHAPITRE I

Introduction.

Dans la thérapeutique anticonvulsivante, la place tenue naguère par le brome, « cette muselière de l'épilepsie », écrivait Legrand du Saulle, est occupée aujourd'hui par les dérivés de la malonylurée ou dérivée de l'acide barbiturique.

Certains de ces dérivés jouissent de propriétés hypnotiques, tels le Véronal, le Proponal. On relève ainsi, en ne citant que les plus usuels dans la très longue liste des barbituriques,

Le Véronal, très communément employé,

Le Gardénal, qui, aujourd'hui, détrône le Véronal,

Le Rutonal, homologue inférieur du Gardénal,

puis le Dial, le Proponal, le Sonéryl, l'Isonal et le Prominal, (de toxicité extrêmement faible), l'Amytal, un des plus puissants hypnotiques, enfin le Somnifène et l'Allonal.

Les propriétés thérapeutiques remarquables de ces corps dans l'épilepsie, l'extension des indications des barbituriques (anxieux, insomniaques, algiques) justifient leur vogue et leur généralisation.

Malheureusement leurs avantages incontestables ne vont pas de pair avec une innocuité absolue ; innocuité d'autant plus relative que la vente des barbituriques n'est pas régle-

mentée en France. Aussi notre siècle voit-il fleurir la vogue du suicide barbiturique.

Nous allons passer en revue rapidement les caractères des principaux de ces produits.

NIELSEN, S. A. HIGGINS et H. C. SPRUTH les classent de la façon suivante :

1° Par ordre de toxicité croissante :

Véronal,
Sonéryl,
Dial,
Amytal,
Gardénal,
Allonal.

2° Par ordre d'efficacité croissante :

Véronal,
Gardénal,
Sonéryl,
Dial,
Amytal,
Allonal.

3° Par ordre de marge de sécurité croissante :

Gardénal,
Véronal,
Allonal,
Amytal,
Dial,
Sonéryl.

Cherchant la quantité minima de chaque barbiturique qui, injectée par voie veineuse au lapin, est nécessaire pour déterminer la narcose, J. COUTIÈRE a montré qu'il y avait lieu de mettre à part le Gardénal, le Dial et le Rutonal.

Alors que pour les deux premiers la durée d'action de la dose liminaire dépasse de beaucoup celle des autres barbi-

turiques, pour le Rutonal cette dose minima correspond à la dose mortelle.

Comparant l'activité des barbituriques et leur toxicité par la détermination des unités narcotiques et toxiques, COU-
TIERE établit une classification exacte de ces corps, qui se
trouve être, par ordre de toxicité croissante :

Véronal,
Rutonal,
Iparl,
Dial,
Gardénal,
Sonéryl,
Phanodorme,
Amytal,
Nembutal.

Les recherches sur la toxicité comparée des barbituriques prouvent que, parmi ceux-ci, deux surtout sont responsables des intoxications volontaires ou accidentelles : ce sont le Véronal et le Gardénal.

La toxicité du Véronal est d'ailleurs sujette à de nombreuses variations.

Alors que les doses thérapeutiques habituelles *pro die* varient entre 0,25 et 1 gr., des doses de 2 gr. et plus sont employées sans incidents. Alors que des cas mortels sont survenus avec moins de 1 gr., BARENT a pu donner impunément 8 gr. dans une journée, ne notant que céphalée, vertige, somnolence.

En fait, la marge de tolérance individuelle varie. Néanmoins, si la dose toxique peut être fixée à partir de 2 gr. et surtout de 5 gr., l'intoxication semble habituellement mortelle lorsque la dose dépasse 10 gr. (FLANDIN).

Le Gardénal, qui s'administre en général à 0,20 en deux comprimés de 0,10 pris un le matin, un le soir, jouirait d'une toxicité plus homogène, avec une dose toxique apparaissant entre 0,50 et 1 gr., c'est-à-dire près de la dose thérapeutique.

Des données expérimentales viennent compléter cette étude de toxicité et d'activité du Gardénal et du Véronal.

Alors que la dose mortelle de Gardénal est de 0,35 cg. par kg. chez le cobaye, elle est de 0,70 pour le Véronal administré par voie buccale.

Par voie intra-veineuse, la dose minima mortelle est de :

0,08 cg. par kg. s'il s'agit de Gardénal.

0,32 cg. par kg. s'il s'agit de Véronal.

La dose mortelle habituelle est de :

0,12 cg. de Gardénal.

0,35 cg. de Véronal.

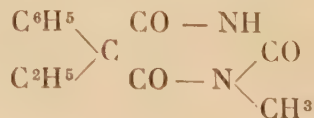
Avec 0,09 cg. de Gardénal apparaît au bout de 5 minutes la narcose barbiturique qui dure 3 heures. Avec le Véronal, une dose de 0,18 produit en 10 minutes la narcose qui dure plus d'une heure.

Le rapport $\frac{\text{dose mortelle}}{\text{dose liminaire}}$ n'est autre que le rapport $\frac{\text{toxicité}}{\text{activité}}$, autrement dit, ce rapport indique pour un barbiturique donné « la marge de sécurité dont on dispose dans l'emploi de chaque produit ».

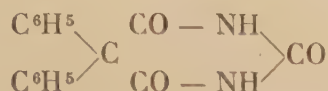
Cette marge de sécurité est relativement faible pour ces deux barbituriques, Gardénal et Véronal. Elle se chiffre à 1,5 pour le Gardénal et à 1,94 pour le Véronal.

Ici apparaît l'avantage énorme qu'il y a à substituer à ces barbituriques à grande toxicité et à faible marge de sécurité, un autre barbiturique chez lequel la dose toxique est très éloignée de la dose active.

Ces qualités semblent être réalisées par la *N-méthylphényl-éthylmalonylurée* qui répond à la formule développée :



et qui provient de la substitution dans la formule du Gardénal :



de l'un des hydrogènes fixés sur l'azote de l'urée, par un groupement Méthyle.

NOTA. — Pour plus de commodité dans la rédaction nous remplacerons le terme N-méthylphényléthylmalonylurée par l'abréviation : N. M.

Poudre cristalline blanche, inodore, insipide, peu soluble dans l'eau et dans l'éther, plus soluble dans l'alcool bouillant, et dont on peut préparer des solutions injectables, la N. M. se différencie des barbituriques habituels par la lenteur de son action, le passage à l'état de narcose progressif et calme, enfin et surtout par une très faible toxicité.

Nous nous proposons, dans ce travail inaugural, de contribuer à préciser, surtout par une étude clinique, les propriétés de la N. M. et les règles de son emploi.

Rappelons tout d'abord les études faites en Allemagne il y a quelques années, sur la pharmacologie de la N. M. à l'aide du Prominal.

La constitution chimique de la N. M. laissait supposer une action antiépileptique que confirmèrent bientôt les cliniciens.

Les expériences montrèrent que, chez les malades soumis à la N. M., l'intervalle compris entre les actions anti-épileptique et hypnotique se trouve être de beaucoup inférieur à celui observé chez des malades soumis aux autres barbituriques, et en particulier, au Luminal.

Posant que cet intervalle entre les actions anti-épileptique et hypnotique reste le même en pourcentage pour toutes les doses, il devint possible de déterminer les grandes lignes de l'emploi de la N. M. comme antiépileptique en se basant sur l'activité narcotique.

L'étude de cette activité narcotique fut faite sur le chat et sur le lapin.

Les auteurs allemands arrivèrent aux conclusions suivantes :

L'hypnose, et par suite la narcose à la N. M. est caractérisée par un passage tranquille à l'état de narcose et par un réveil exempt d'énervement. L'effet est d'une longue durée, supérieure à celle du Luminal (environ deux fois plus). Les narcoses obtenues durent plusieurs jours.

L'administration prolongée de N. M. aux animaux montre que chez eux (lapin, chat) elle n'est pas toxique. En particulier, les auteurs ne notent jamais de détériorations rénales.

WESE insiste sur ce fait surprenant que l'action prolongée de N. M. coïncide avec une dégradation presque complète de ce corps dans l'organisme.

Cette dégradation doit s'opérer, pense-t-il, suivant un mode particulier. On ne trouve dans l'urine des animaux soumis à une administration régulière de N. M. que des traces d'acide barbiturique. C'est peut-être ce qui expliquerait que des animaux habitués depuis plusieurs semaines aux effets d'un acide barbiturique non N-alcoylé réagissent à l'acide barbiturique N-alcoylé correspondant comme des animaux vierges de tout traitement.

Enfin, ce même auteur rapporte un autre fait étonnant, à savoir que chez le chat on ne détermine aucune accoutumance aux acides barbituriques N-alcoylés en en injectant pendant plusieurs mois des doses faiblement hypnotiques tous les jours.

Cette étude expérimentale de la N. M. est forcément succincte, du fait même que l'on ne peut provoquer chez l'animal d'accès d'épilepsie ; aussi appartient-il à la clinique de nous renseigner plus longuement sur les propriétés de la N-méthyléthyl-phénylmalonylurée.

CHAPITRE II

Observations du D^r Maillard.

(Hôpital de Bicêtre).

OBSERVATION N^o 1.

M. D..., 70 ans.

Avant le traitement : Une crise par mois. Vertiges ou absences rares.

1^{er} traitement au bromure :

Effet : Suppression des crises. Malade irritable, peureux.

2^e traitement à la N. M. :

	Nombre de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
	—	—	—	—
21 février	0	0	Bonne	
28 février	0	1	Somn.	Excellent.
3 mars	0	0		

CONCLUSION : Efficacité bonne.

OBSERVATION N^o 2.

M. F..., 32 ans.

Avant le traitement : Cinq crises par an. Vertiges ou absences très rares.

1^{er} traitement au 914 : en 1924. Dose 1 série. Effet : Suppression des crises jusqu'en 1927.

2^e traitement à la N. M. :

	Dosés	Nombre de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Effet général
	—	—	—	—	—
Janv. 33	0,60	0	0		
Février	—	0	0		
Mars	—	0	0	Bonne	Bon.
Avril	—	0	0		
Mai	—	0	0		
Juin	—	0	0		
Juillet	0,40	0	0		

CONCLUSION : Efficacité bonne.

OBSERVATION N° 3.

M. L..., 38 ans.

Avant le traitement : Cinq crises par an. Vertiges ou absences rares.

Traitement à la N. M. :

	Doses	Nombre de crises	Vert. ou abs.	Tolérance
	—	—	—	—
	0,40	0		Œdème face.
	0,30	0	Aucun	Moins fort.
Juin 1933	0,20	0		
	0,10	0	(Avec la diminution de la dose d'Isonal, l'œdème diminue. A partir de 0,10, on note une certaine inappétence).	
Juillet	0,10 et			
	1 Novobrol	0	Aucun.	
	alternés.			

En juillet, la tolérance est excellente. Etat général excellent.

OBSERVATION N° 4.

M. C..., 10 ans ½.

Avant le traitement : Nombre de crises mensuelles : néant.

Vertiges ou absences : 30 par jour.

Traitement à la N. M. :

Dates		Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
—		—	—	—	—	—
Avril 33 ..	Ison.	0,20	0	3 à 5 p. j.	Bonne	Amélioration.
Mai		0,30	0	id.	Nervosité	Travaille mieux.
Juin	1 Nov.	0,40	0	id.	Bonne	
Fin juin ..	Gard.	0,15	0	5 à 7 p. j.	id.	
	Rut.	0,30	0	6 à 10	id.	
	Rut.	0,40	0	5 à 6	id.	Bon.
	N. M.	0,50	0	3 à 4	id.	
	Gard.	0,25	0	5 à 6	id.	

CONCLUSION : Efficacité.

Comparaison : Avec la N. M. employée aux doses de 0,20 — 0,30 — 0,40 l'amélioration est très nette. Les absences sont beaucoup moins fréquentes et plus légères.

Avec le Gard. à 0,15, on ne constate pas d'amélioration.

Avec le Rutonal à 0,30, l'efficacité du traitement est moins bonne.

L'alternance des 3 produits ne semble pas avoir une efficacité supérieure à celle de la N. M. seule.

OBSERVATION N° 5.

M. L..., 31 ans.

Avant le traitement : 18 crises par mois. Très nombreuses absences.

1^{er} traitement au Rutonal :

En décembre 1932, janvier, février et mars 1933.

Doses : 0,60.

Effet : Aucune crise. Diminution des absences, 20 par jour.

Tolérance : Démangeaisons, puis furoncles. A la fin, tolérance bonne.

Etat général : Au début, excit. génitale. Ensuite, état général bon.

2^e traitement à la N. M. :

En avril 1933.

Doses : 0,60.

Effet : Aucune crise. 20 absences par jour.

Tolérance : mauvaise ; somnolence, céphalée.

Etat général : mauvais. Malade irritable, anorexie.

CONCLUSION : Efficacité bonne pour les crises et les absences.

Comparaison avec le Rutonal. Inférieur au Rutonal à la même dose ; très mal toléré.

OBSERVATION N° 6.

M. F..., 11 ans $\frac{1}{2}$.

Avant le traitement : 4 à 5 crises mensuelles. 5 à 6 vertiges.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Nov. 27...	Gard.	0,20	0	6 v.	Bonne	Bon.
Déc.....	id.	0,30	0	5 abs.	id.	id.
Janv.-févr.	id.	id.	0	2 à 1	id.	id.
1928 ...	id.	id.	1 p. an	4 à 6 v.	id.	id.
Nov. 29...	Ruton.	0,60	0	1 vert.	Démangeais. Eryth. céphal.	Passable.
Janv.-févr.	id.	0,60	0	2 vert.	Bonne	Bon.

Malade revu en août 1932 pour crises subintrantes. (Trait. mal fait).

Dates	Produits	Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Nov. 32 .	Gard.	0,40	0	0	Bonne	Bon.
Janv. 33 .	Rut.	0,40	9	Rares	id.	id.
Février ..	Gard.	0,20	9	id.	Doul. rhum.	Passable.
Mars ...	Ruton.	0,40	3	Tr. rares	Bonne	id.
Avril	Ruton.	id.	3	Rares	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Date : mai 1933.

Doses : 0,60.

2 crises mensuelles très légères. 3 vertiges légers.

Tolérance bonne.

Etat général : bon.

CONCLUSION : Efficacité moyenne.

Comparaison entre N. M., Gardénal, Rutonal : Si l'on juge sur la seule année (1933) car auparavant le traitement mal suivi avait entraîné une aggravation de l'état comitial, on constate que :

Gardénal : à 0,20. Résultats médiocres. Mal toléré.

Rutonal : à 0,40. Efficacité supérieure au Gard., à 0,20. Beaucoup mieux toléré.

N. M. : à 0,60. Efficacité égale à celle du Rutonal. Parfaitement toléré.

OBSERVATION N^o 7.

M. R..., 34 ans.

Avant le traitement : 10 à 12 crises mensuelles. Aucun vertige.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Avril 27 .	Rutonal	0,40	3	+ac. névr.	Bonne	Bon.
Juin ...	id.	0,60	2		id.	id.
Sept. ...	Rut. + Gard.	0,50 + 0,15	1		id.	id.
Janv. 30 .	Gard.	0,30	9		id.	id.
Févr.	Rut. + Gard.	0,40 + 0,20	6		id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Dates	Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Mars 33 ..	0,60	22	0 acc. névrop.	Bonne	Bon.
Avril	0,80	10	0	id.	id.
Mai	0,80	16	0	id.	id.
Juin	0,80	13	0	id.	id.
Juillet ...	R. 0,20 + G. 0,15	2	6	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité excellente sur les accès névropathiques, nulle sur les crises comitiales.

Comparaison entre N. M., Gardénal, Rutonal :

Action totalement différente dans ce cas de celle du Rutonal et du Gardénal. Ceux-ci diminuent le nombre des crises comitiales, mais les accès névropathiques augmentent. La N. M. au contraire supprime ceux-ci, mais les crises comitiales réapparaissent.

OBSERVATION N° 8.

M. T..., 33 ans.

Avant traitement : 20 crises annuelles. Rares vertiges.

1^{er} traitement :

Dates	Produit	Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Nov. 32	Ruton.	0,60	5	2 abs.	Bonne	Bon.
Décembre....	id.	0,80	2	5 abs.	id.	id.
Janv. 33	id.	0,80	4	0 abs.	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Dates	Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Fin janvier	0,60	0	3	Bonne	Bon.
Février 33	0,80	0	3	id.	id.
7 mars	0,80	2	7	id.	id.
Fin mars	1 gr.	4	0	id.	id.
Avril	1,10	2	3	id.	id.
Mai	1,30	1	6	id.	id.
14 juin	1,40	1	1	Somnolence	id.

CONCLUSION : Efficacité bonne.

Comparaison : Médicament présentant dans ce cas une efficacité à peu près identique à celle du Rutonal à la même dose. De plus, il a été supporté à de très fortes doses ; l'intolérance n'est apparue qu'à 1,40.

OBSERVATION N° 9.

M. R..., 44 ans.

Avant traitement : 2 crises mensuelles. 5 à 6 vertiges.

H. Lévêque

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Nov. 27	Gard.	0,20	0	4	Bonne	Bon.
1928 ...	Ruton.	0,5 à 0,70	2 p. an	23 p. an	Mal. Fièvre	Av. 0,70
1929 ...	id.	0,70	8	27	Bonne	Bon.
1930 ...	id.	0,8 à 1 gr.	2	31	id.	id.
1931 ...	id.	0,80	17	32	id.	id.
1932 ...	id.	1 gr.	23	29	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Dates	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Mars 33	0,80	2	9	Bonne	Bon.
Avril	1 gr.	5	5	id.	id.
Mai	1,20	2	4	id.	id.
Juin	1,30	4	3	id.	id.
Juillet	1 gr.	4	4	id.	id.
Août	1 gr.	4	3	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité moyenne.

Comparaison : Médicament très bien supporté à forte dose. (Jusqu'à 1,30).
Efficacité équivalente à celle du Rutonal.

OBSERVATION N° 10.

M^{me} T..., 33 ans.

Avant traitement : 15 crises par mois. 20 vertiges, environ, lors des règles.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Nombre mensuel de crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Janv. 31	Gard.	0,15	0	0	Bonne	Bon.
Août	id.	0,20	0	Abs. +++	id.	id.
Sept.	id.	0,20	0	4	id.	id.
Octobre	id.	0,30	0	4 à 5	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Dates	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Mai 33	0,60	0	Rares	Bonne	Bon.
Juillet	0,50	0	9 abs.	id.	id.
Août	0,50	0	6 abs.	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité bonne.

Comparaison : Equivalent au Gardénal à dose moitié moindre.

OBSERVATION N° 11.

M. M..., 31 ans.

Avant traitement : 3 crises par mois. Vertiges ou absences rares.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Avril 27 .	Ruton.	0,40	0	5 à 6	Bonne	Bon.
Mai ...		0,40	1	5	Urticaire	To légère.
Juin ...		0,40	0	0	Bonne	Bon.
Juillet ..		0,50	3	0	Doul. rhum.	id.
Août ...		0,50	2	0	id.	id.
Sept. ...	Gard.	0,30	5	0	Bonne	Fatigue.
Octobre .		0,50		0		
Nov. ..		0,50	Tr. rares	0	Vertiges	Bon.
Déc. ...		0,50		0		
Janv. 28	Ruton.	1,20	0	0	Urticaire	Bon.

2^e traitement à la N. M. :

Dates	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Mars 33 ..	0,80	3 en un mois de traitement	0	Assez bonne	Bon.

CONCLUSION : Efficacité bonne.

Comparaison : L'essai n'a pas été assez prolongé. Il semble que la N. M. ait une efficacité à peu près équivalente au Rutonal à 0,50 et au Gardénal à 0,40. La N. M. paraît ici mieux supportée que ces deux autres produits.

OBSERVATION N° 12.

M. R..., 14 ans.

Avant traitement : 4 à 5 crises par an. 20 absences par jour.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Févr. 24.	Gard.	0,40	Pas d'amélioration		Naus.-Céphal., Somnolence. Doul. sourdes. Contractures bonnes	Médiocre.

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Avril 24 .	Gard.	0,20	Pas d'amélioration		Bonne	Bon.
Mai 24... .	Ruton.	0,40	id.		Bonne	id.
Oct. 24 ..	id.	0,60	Améliorat. tr. nette		id.	id.
	id.	0,70	id.		id.	id.
	id.	0,90	Etat stationnaire		id.	id.
	id.	1	Recrudes. des abs.		id.	id.
Mars 32..	id.	0,60	1 à 3 absences p. j.		id.	id.
	Sédobr. 1 tabl.		Pas de crise			

2^e traitement à la N. M. :

Février 33 N. M. 1 gr. alterné tous les 10 jours avec 0,80 de Rutonal.

Pas de crises, 5 à 6 abs. par jour. Tolérance : bonne. Etat général : bon.

CONCLUSION : Efficacité moyenne.

Comparaison : Médicament très bien supporté à 1 gr. Efficacité et tolérance supérieures à celles du Gardénal. Tolérance identique à celle du Rutonal à 1 gr., mais efficacité nettement moindre que celle du Rutonal.

OBSERVATION N° 13.

Avant traitement : 3 à 4 crises par mois. Vertiges ou absences très rares.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Déc. 30 ..	Ruton.	0,10	1	0	Bonne	Bon.
Mars 33...	Gard.	0,30	4	1	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Avril 33 ..		0,80	0	0	id.	id.
Mai 33 ..		0,80	2	0	id.	id.
Juin 33 ..		0,80	0	0	id.	id.
Juil. 33 ..		0,80	2	0	id.	id.
Août 33 ..		0,80	0	0	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité bonne.

Comparaison : Tolérance identique à celle du Rutonal à dose identique.

Efficacité identique à celle du Rutonal à dose identique. Efficacité de N. M. à 0,80 supérieure à Gardénal 0,30.

OBSERVATION N° 14.

M. S..., 31 ans.

Avant traitement : 2 crises par mois avant 1922. Depuis 1927, recrudescence des crises. Pas de vertiges ou absences.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1922-23-24-25 ...	Gard.	0,30	1 t. les 2 ou 3 mois	0	Bonne	Bon.
1927	id.	0,60	Effet nul		Somnolence	Abattu.
Mars 32	id.	0,40	28	0	Bonne	Bon.
Mai 32	id.	0,40	46	0	id.	id.
Août 32	id.	0,40	24	0	id.	id.
1 à 16 janv. 33 ..	id.	0,50	4	0	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

16-17-18-19 janv. 1933 ...	0,60	18 en 8 j.	Tr. agité	Médiocre.
20 janvier 33	0,70	id.		
21-22 janvier 33	0,80	id.		
23 janvier 33	1	id.		
24 janvier 33	0,50	id.		

CONCLUSION : Pas d'élément d'appréciation exacte de l'efficacité.

Comparaison : Echec thérapeutique complet pour tous les produits essayés. Aggravation du mal comitial depuis 1927 (après une phase d'amélioration antérieure). On ne peut tirer de ce cas aucune conclusion.

OBSERVATION N° 15.

M. R..., 26 ans.

Avant traitement : 4 à 5 crises par mois. 20 vertiges ou absences environ.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1927 .	Gard.	0,50	Effet nul		Bonne	Bon.
1927 .	Ruton.	1	id.		id.	id.
1928 .	id.	+G. 0,40+0,15	id.		id.	id.
1932 .	id.	1,40	id	id.	Somn.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Du 15 au 25-1-33	de 0,60 à 1	6	Tr. nomb.	id.	id.
Du 1 au 14-5-33	1 gr.	1	id.	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité nulle.

Comparaison : Echec thérapeutique presque complet pour les crises. Echec complet pour les vertiges, quel que soit le produit et la dose essayés.

OBSERVATION N° 16.

M. G., 35 ans.

Avant traitement : 15 crises par mois. Vertiges ou absences rares.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1921 .	Gard.	0,30	2	0	Bonne	Bon.
1923 .	Ruton.	0,60	1 à 2	2	id.	id.
1927 .	id.	1 et 1,20	20	12	Vertiges	Fatigue. Fièvre.
1932 .	id.	1,20	43	1	Bonne	Bon.

2^e traitement à la N. M. :

17 janv. 33 ...	0,39	1	0	Bonne	Bon.
18-19 janv. 33	0,70	2	0	id.	id.
20-22 janv. 33	0,70	1	0	id.	id.
21-22 janv. 33	0,80	1	0	id.	id.
23 à 26 janv. 33	1	3	0	Nervosité	Fatigue, inap- pétence.

CONCLUSION : Efficacité moyenne.

Comparaison : La N. M. semble avoir ici le même pouvoir thérapeutique que le Rutonal à dose à peu près équivalente. Il semble un peu moins bien toléré à la dose de 1 gr.

OBSERVATION N° 17.

M. V..., 40 ans.

Avant traitement : 4 à 8 crises par mois. Vertiges ou absences, néant.

1^{er} traitement

Dates	Produits	Doses	Crises	Tolérance	Etat général
	Gard.	0,30	Effet nul	Bonne	Bon.
	Ruton.	0,70	id.	Agitation	Passable.

2^e traitement à la N. M. :

13 à 31 mars, avril 33 .	0,70	id.	Bonne	Bon.
Mai, juin, juillet 33	1	id.	Intol. en juil.	Passable.

CONCLUSION : Efficacité nulle.

Comparaison : Cas rebelle à toutes les thérapeutiques essayées. Malade dont l'état comitial s'aggrave peu à peu et malgré un traitement très bien suivi, son état physique et psychique décline peu à peu. La N. M. a été mieux tolérée à la dose de 1 gr.

OBSERVATION N° 18.

M. V..., 58 ans.

Avant traitement : 3 crises par mois. Pas de vertiges ni absences.

1^{er} traitement :

Dates et produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1 févr. 1931 .. Gard.	0,20	4 en 7 mois		Bonne	Bon.
1 févr. 1931 .. id.	0,25	2 en 5 mois		id.	id.
1 févr. 1932 .. id. ^a	0,30	8 en 6 mois		id.	id.
1 févr. 1932 .. id.	0,40	7 en 6 mois		Lég. somn.	id.

2^e traitement à la N. M. :

17 à 23 janv. 33	0,60	3	0	Bonne	Bon.
24 à 31 janv. 33	1	1	0	id.	id.
1 au 17 févr. 33	1	1	0	id.	id.
18 février 33	1,10	1	0	id.	id.
19 au 24 févr. 33	1,20	0	0	Somnolence	id.
24 févr. au 4 mars	1,10	0	0	id.	id.
Mars à septembre 33 ...	0,90	2	0	Bonne	id.
Septembre 33	0,80	4	0	id.	id.
Oct. 33 mis au Rutonal.	1,10	0	0	id.	id.
Nov.-déc.33 remis à N.M.	1	0	0	id.	id.
Janv.-févr. 34	1	0	0	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité bonne.

Comparaison : La dose maxima de N. M. supportée est 1 gr. par jour. Efficacité de N. M. à 0,90 légèrement supérieure à celle du Gardénal à 0,40. Efficacité de N. M. à 0,90 très nettement supérieure à celle du Rutonal à 1 gr.

OBSERVATION N° 19.

M. V...

Avant traitement : 4 crises par mois, pas de vertiges ou absences.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1 à 12 juill. 33	Gard.	0,10	5	0	Bonne	Bon.
27 à 31 août 33	Ruton.	0,50	2	0	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

12 au 31 juillet 33 ..	0,40	4	0	Bonne	Bon.
1 ^{er} au 10 août 33 ...	0,40	3	0	id.	id.
10 au 26 août 33	0,50	2	0	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité moyenne.

Comparaison : Efficacité de la N. M. à 0,50 identique à celle du Rutonal à la même dose.

OBSERVATION N° 20.

M. V...

Avant traitement : 10 crises par mois. Pas de vertiges ou d'absences.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1926 .	Gard.	0,50	1	0	Somnolent	Bon.
1926 .	id.	0,55	0	0	Doul. rhum.	id.
1927 .	id.	0,65	2	0	Bonne	id.
1927 .	id.	0,80	2	0	id.	id.
1929 .	Gard. + Rut.					
1929 .	id.	0,40 + 0,60	2	0	id.	id.
30-31.	id.	0,40 + 0,90	2	0	id.	Fatigue.
1932 .	id.	0,40 + 1	0	0	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Du 1 au 11 juill. 33	0,60 + G.	0,40	1	0	Vert. Etat d'ébriété	Bon.
----------------------	-----------	------	---	---	----------------------	------

CONCLUSION : Efficacité inappréciable, étant donné le peu de durée du traitement. De plus le produit fut refusé par le malade.

Comparaison : Dans le court essai qui fut pratiqué, la N. M. semble, dans son association avec le Gardénal, avoir donné des signes d'intolérance plus précoces qu'avec le Rutonal. (1 gr. de Rutonal était bien supporté).

OBSERVATION N° 21.

M. T...

Avant traitement : 2 crises par mois. 15 vertiges.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1929	Ruton.	0,60	2 d. l'an.	9 d. l'an.	Bonne	Bon.
Janv. à d. 30	id.	0,50	8 en tout	13 en tout	id.	id.
Janv. à s. 31	id.	0,50	8 en tout	5 en tout	id.	id.
Sept. 31 ...	id.	0,60	0	22	id.	id.
1932	id.	0,90	0	0	id.	id.
1 à 15 janv. 33	id.	0,90	2	0	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

12 à 23 janv. 33.....	0,60	1	0	Bonne	Bon.
Février 33	0,80	0	0	id.	id.
1 ^{er} à 15 mars 33	0,80	0	0	Somnol.	id.
15 à 30 mars. Avr. 33	0,70	0	0	Bonne	id.
1 ^{er} à 15 mai 33	0,70	0	0	Somnol.	Fatigue.
15 à 30 mai	0,60	1	0	Bonne	Bon.
Juin-juillet 33	0,60	0	1	Bonne	id.
Août 33	0,60	0	0	id.	id.
Sept.-octobre 33	0,80	0	0	Lég. somn.	N. M. abandonné (tr. psychi.).

CONCLUSION : Efficacité bonne à haute dose.

Comparaison : Résultats identiques à ceux du Rutonal à dose à peu près équivalente. Mais la dose optima ne paraît pas aussi bien supportée qu'une dose identique de Rutonal.

OBSERVATION N° 22.

M. M..., 31 ans.

Avant traitement : A 10 crises par mois. Vertiges ou absences rares.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
J. à O. 29	Gard.	0,30	19 en 9 mois	0	Bonne	Bon.
Fin 29 ..	id.	0,40	6 en 3 mois	0	id.	id.

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1930	Gard.	0,45	6 dans l'an.	0	Bonne	Bon.
1931	id.	0,50	6 en 5 mois	0	id.	id.
Sept. 31 .	id.	0,60	1	0	Intolérance	Fatigue.
1932	Ruton.	1	9 en 2 mois	0	Bonne	Bon.
1932	id.	1,20	6 en 10 mois	0	id.	id.
1933	id.	1,20	1 en 5 mois	0	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

1 ^{er} au 10 juin 33	1,20	0	0	Dort beauc.	Passable.
				Et. d'ébriété	

CONCLUSION : Efficacité bonne en elle-même.

Comparaison : Efficacité équivalente à celle du Gard. à dose moitié. Efficacité équivalente à celle du Rutonal à dose égale. Produit moins bien toléré que le Rutonal à la dose thérapeutique optima (1,20).

OBSERVATION N° 23.

M. G..., 29 ans.

Avant traitement : 20 à 30 crises par mois, abs. ++.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
J. à avr. 32.	Gard.	0,50		39 v. 18 a.	Bonne	Bon.
Av. à déc. 32	id.	0,55	17 d. l'an.	id. l'ann.		
Déc. 32 ...	id.	0,60			Ass. bonne	
16 à 28 f. 33	id.	0,70	0	6	Agitation ém. d'uriné	id.

2^e traitement à la N. M. :

Du 15 au 20 mars 33	0,80	4	6	Bonne	Bon.
Du 22 au 31 mars 33	1,20	5	1	id.	id.
Avril 33	1,40	0	6	id.	id.
Du 1 ^{er} au 16 mai 33.	1,50	0	0	Inc. d'urine	Altérat.
Du 16 au 31 mai 33.	1,50	2	4	Bonne	Bon.

CONCLUSION : Efficacité bonne.

Comparaison : Produite dont la dose maxima tolérée a été de 1,40 gr. Efficacité équivalente à celle du Gardénal à 0,70 (ce dernier médicament n'a pas été toléré à 0,70).

OBSERVATION N° 24.

M. P..., 22 ans.

Avant traitement : 4 à 5 crises par mois. 60 à 90 vertiges. 30 à 40 absences.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1931	Ruton.	1,20	0	V. et a. ++	Agitat.	Passab.
1932	Gard.	0,35	0	id.	Intolér.	id.
Déc. 32	G.+R.	0,30+0,40	0	55	Bonne	Bon.
1 ^{er} au 15 j.33	id.	0,30+0,40	0	29	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

16, 17, 18 janv. 33 ..		0,60	0	45	Bonne	Bon.
20 janvier 33		0,70	0	45	id.	id.
23 au 31 janv. 33 ...		1	0	45	id.	id.
1 ^{er} au 20 févr. 33 ...		1,20 et 1,30	0	35	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité bonne pour les crises ; nulle pour les vertiges et absences.

Comparaison : Produit dont l'efficacité est identique à celle du Rutonal à dose équivalente et Gardénal à dose moitié moindre. Médicament mieux supporté à 1,20 gr. que Rutonal 1,20+Gardénal 0,35.

OBSERVATION N° 25.

M..., 58 ans.

Avant traitement : 6 à 10 crises par mois. 3 à 5 vertiges ou absences.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
1928	Ruton.	0,80	1 d. l'année	2 d. l'année	Bonne	Bon.
1930	id.	0,80	3 d. l'année	1 d. l'année	id.	id.
Mai 33	id.	0,40	4	0 0	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Juin 1933		0,40	6	0	Bonne	Bon.
Juillet 33		0,40	2	0	id.	id.
1 ^{er} au 10 août 33...		0,40	0	1	id.	id.

CONCLUSION : Efficacité semble bonne.

Comparaison : Produit dont l'efficacité paraît à peu près équivalente à celle du Rutonal à la même dose.

OBSERVATION N° 26.

M. B..., 16 ans.

Avant traitement : 8 à 10 crises par mois. Pas de vertiges ni absences.

1^{er} traitement :

Dates	Produits	Doses	Crises	Vert. ou abs.	Tolérance	Etat général
Décembre 1932 ...	Gard.	0,40	4	0 0	Bonne	Bon.
Janvier 1933	id.	0,40	5	0 0	id.	id.

2^e traitement à la N. M. :

Du 15 au 25 avril 33	0,60	2	2	Bonne	Bon.
Du 25 au 30 avril 33	0,80	1	0	id.	id.
Mai 1933	0,80	8	0	id.	id.
Juin 1933	0,80	8	0	id.	id.
Juillet 1933	0,80	5	0	id.	id.
Du 1 ^{er} au 26 août 1933 ...	0,80	6	0	id.	id.
Du 26 au 31 août 1933	1	2	0	Somnol.	id.

CONCLUSION : Produit peu efficace.

Comparaison : Produit dont l'efficacité à 0,80 est moins bonne que celle du Gardénal à 0,40.

Résumé des pouvoirs thérapeutiques
de la N-méthyléthylphénylmalonylurée
au cours de ces premières observations.

Dans 4 de ces observations. la N. M. a été le premier médicament employé (N^{os} 1, 2, 3, 4).

Les propriétés thérapeutiques se sont montrées bonnes

tant au point de vue de la tolérance que de l'efficacité chez

le N° 1 à la dose de 0,20

le N° 2 ——— 0,40

le N° 3 ——— 0,10

Toutefois, nous devons faire une réserve pour cette observation (N° 3) où la durée de l'expérimentation est insuffisante pour juger des résultats réels.

L'observation N° 4 montre que la N. M. à la dose de 0,40 s'est montrée aussi active que le Gardénal à la dose de 0,25 et plus efficace que le Rutonal à la dose de 0,30.

Les 22 autres observations se rapportent à des malades traités antérieurement par le Gardénal ou le Rutonal, parfois par ces deux produits.

Nous notons :

Bons résultats, tant au point de vue efficacité que tolérance : N°s 6, 8, 10, 13, 18, 23.

Dans ces 6 cas, il en est deux (Observations N°s 8 et 10) où la N. M. s'est montrée sensiblement égale au Gardénal ou au Rutonal. Quatre autres, où elle fut nettement supérieure tantôt au Gardénal, tantôt au Rutonal (Observations N°s 6, 13, 18, 23).

Assez bons résultats : Ce sont les cas 11 et 24 où la N. M. sensiblement l'équivalent thérapeutique du Gardénal et du Rutonal fut mieux toléré. Ceci est particulièrement évident pour le cas N° 11.

Le malade soumis au Rutonal à des doses de 0,40 et 0,50, on observe de l'urticaire et des douleurs rhumatismales. Soumis au Gardénal à 0,50, le malade présente de fréquents vertiges. Avec 0,80 de N. M., on n'observe ni urticaire, ni douleurs rhumatismales, ni vertiges.

Résultats moyens : 4 cas (N°s 1, 9, 19, 25).

L'observation N° 7 offre un caractère particulier.

Alors que le Gardénal et le Rutonal agissaient sur les crises comitiales et restaient sans action sur les accès névro-

pathiques, la N. M. présenta une action inverse : nulle sur les crises comitiales, efficace par contre à l'égard des manifestations névropathiques.

Dans les cas N^{os} 9, 19, 25, la N. M. se montra assez peu efficace, mais le Gardénal et le Rutonal ne donnèrent pas de meilleurs résultats.

Résultats peu nets (N^{os} 12, 16, 21, 22).

Dans les cas N^{os} 12 et 22 le Rutonal est plus efficace que la N. M.

Dans le cas N^o 16, le Rutonal est mieux toléré.

Dans le cas N^o 21, l'efficacité de la N. M. ne s'est montrée qu'à des doses de 0,70 à 0,80, doses entraînant une légère somnolence et des troubles psychiques qui durent faire abandonner ce produit.

Echecs (N^{os} 5, 20, 26, 14, 15, 17).

Pour les 5, 20, 26, le Gardénal et le Rutonal étaient, soit efficaces, soit tolérés.

Observations N^{os} 5 et 20 : Intolérance à la N. M.

Observation N^o 26 : Inefficacité de la N. M.

Enfin, nous notons 3 observations, (N^{os} 14, 15, 17) où l'échec fut le même pour tous les médicaments employés (Gardénal, Rutonal, N. M.).

Alors que le 15 tolère la N. M. à 1 gr. le 14 ne supporte pas cette dose. Le 17 tolère mieux la N. M. que le Rutonal, à la dose de 0,10.

CHAPITRE III

**Observations personnelles
recueillies à l'Asile de Prémontré
(Aisne).**

OBSERVATION N° 1.

M.....

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1931	0,30	6	9	7	14	9	11	5	8	11	7	9	8
1932	0,30	7	8	13	11	9	10	8	7	10	5	9	6
1933	0,30	9	13	14	9	5	7	11	5				
	Gard.—N. M.	9								17	20	5	3
1934		1	4	0	1	3	10						

Observations septembre 1933 - juin 1934.

	Gard. + N. M.		Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
16 au 21 sept. ...	0,20	0,40	2		
21 au 25	0,10	0,80	5	1	
25 au 30	0,10	1	3	1	
1 ^{er} au 15 octobre		1,20	9	3	Malade à moitié confus.
15 au 31		1,20	11	5	Sommeil léger. agité. Gesticulations.
1 ^{er} au 15 nov....	0,10	1	4		
15 au 30	0,10	1	1		
Décembre.....	0,10	1	3	1	
Janvier	0,10	1	1		
Février	0,10	1	4		
Mars	0,10	1	0	2	
Avril	0,10	1	1		
Mai		1	3	1	
Juin		1	10	3	

Notes. — L'association Gardénal 0,10, N. M. 1 gr. s'est montrée nettement supérieure au Gardénal et à la N. M. employée seuls. La tolérance est bonne jusqu'à 1 gr. ; au delà apparaissent de petits accidents. L'emploi de la N. M. seule amène une augmentation du nombre des crises, même à des doses de 1,20 qui sont d'ailleurs mal tolérées.

OBSERVATION N° 2.

M. G...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1931	0,30	17	21	19	20	13	17	14	25	20	17	11	21
1932	0,30	20	12	18	19	24	13	18	12	19	10	20	18
1933	0,30	16	17	18	23	12	18	11	19				
	Gard. + N. M.									27	25	8	11
1934		10	14	17	16	21	27						

Observations septembre 1933 - juin 1934.

	Gard. + N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
16 au 21 sept. ...	0,20+0,40	4	1	
21 au 25	0,10+0,80	8		
25 au 30	0,10+1	5	1	
1 ^{er} au 15 oct.	1,20	18	3	Somnol. continuelle. Malade abruti.
15 au 30	0,10+1	7		Légère somnolence.
1 ^{er} au 15 nov. ...	0,10+1	2		
15 au 30	0,10+1	6	1	
Décembre.....	0,10+1	11	1	
Janvier	0,10+1	10		id.
Février	1	14		
Mars	1	17	2	
Avril	1	16		Somn. intermittente.
Mai	1	21	1	
Juin	1	27	2	

Notes. — Avec 0,30 de Gard. le malade était surexcité, agressif, irascible. Malgré une substitution progressive de N. M. au Gardénal, le nombre des crises augmente.

L'association N. M. 1 + Gard. 0,10 s'est montrée plus efficace que l'emploi du Gard. seul à 0,30. La tolérance est meilleure.

La N. M. à 1 gr. est d'action et de tolérance sensiblement identiques au Gard. à 0,30.

OBSERVATION N° 3.

M. G...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1931	0,30	10	5	3	1	6	3	4	5	4	1	9	5
1932	0,30	8	4	6	3	6	1	3	5	10	5	9	4
1933	0,30	10	4	3	9	6	1	5	4				
	Gard.+N. M.									6	9	11	2
1934		0	1	0	0	1	1						

Observations septembre 1933-juin 1934.

	Gard.+N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
16 au 21 sept. ...	0,20+0,40	1	—	
21 au 25	0,10+0,80	1	1	
25 au 30	0,10+1	0		
1 ^{er} au 15 oct....	1	2		Tolérance parfaite.
15 au 30	1	7	3	
1 ^{er} au 15 nov. ...	1	3	1	On ne note pas un seul réveil brutal, chose fréquente chez le malade gardénalisé.
15 au 30	1	8	5	
Décembre.....	0,10+1	2		
Janvier	0,10+1	0		
Février	0,10+1	1		
Mars	0,10+0,80	0	1	
Mars	0,10+0,80	0	1	
Avril	0,10+0,80	0		
Mai	0,10+0,60	1	2	
Juin	0,10+0,60	1		

Notes. -- Il ressort de cette observation que l'efficacité de la N. M. à la dose de 1 gr. est égale à celle du Gardénal à 0,30. La tolérance est parfaite, supérieure à celle du Gardénal.

Les résultats les meilleurs sont obtenus par l'association Gard. 0,10, N. M. 0,80.

OBSERVATION N° 4.

M. G...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.	
1931	0,30	10	9	6	7	8	10	4	7	4	12	6	5	
1932	0,30	6	7	11	10	8	5	9	8	7	7	10	11	
1933	0,30	8	8	7	9	6	7	13	11					
	Gard. + N. M.										11	24	21	4
1934		3	3	3	1	4	0							

• Observations septembre 1933 - juin 1934.

	Gard. + N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance.	Accidents
16 au 21 sept. ...	0,20 + 0,40	2	1		
21 au 25	0,10 + 0,80	6	1		
25 au 30	0,10 + 1	3			
1 ^{er} au 15 oct.	N. M. 1,20	11			
15 au 30	1,20	13	3		
1 ^{er} au 15 nov. ...	1,20	17		Somnolence.	
15 au 30	0,10 + 1	4		id.	
Décembre	0,10 + 1	4			
Janvier	0,10 + 0,90	3			
Février	0,10 + 0,80	3	1		
Mars	0,10 + 0,80	3			
Avril	0,10 + 0,80	1			
Mai	0,10 + 0,80	4			
Juin	0,10 + 0,80	0	2		

Notes. — Ici encore nous voyons la substitution de N. M. au Gardénal provoquer une recrudescence du nombre des accès épileptiques malgré les doses élevées de N. M. (1,20) qui déterminent d'ailleurs de la somnolence.

L'association Gard. 0,10 N. M. 0,80 amène une amélioration très nette, tant au point de vue du nombre des crises, que de l'état psychique du malade. Cette association est très bien tolérée.

OBSERVATION N° 5.

M. B...

Nombre de crises mensuelles :

	<u>Gard.</u>	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D
1931	0,30	6	4	2	7	1	4	0	0	1	3	6	0
1932	0,30	9	3	1	0	8	5	2	1	1	3	2	1
1933	0,30	7	4	3	4	5	1	6	0				
	Gard. + N. M.									16	1	0	1
1934		0	0	2	0	0	1						

Observations septembre 1933 - juin 1934.

	<u>Gard. + N. M.</u>	<u>Crises</u>	<u>Absences notées</u>	<u>Tolérance. Accidents</u>
16 au 21 sept...	0,20+0,40	0		
21 au 25	0,10+0,80	5		
25 au 30	0,10+1	5	2	
1 ^{er} au 15 oct.....	0,10+1	1		
15 au 30	0,10+1	1		
Novembre	0,10+1	0	1	
Décembre.....	N. M. 1	1		Tolérance bonne.
Janvier	1	0	3	
Février	0,60	0		
Mars	0,60	2		
Avril	0,80	0	2	
Mai	0,80	0		
Juin	0,80	1		

Notes. — Prolongeant le temps de substitution de N. M. au Gardénal, on a pu supprimer complètement le Gardénal pour ne donner que 0,80 de N. M. La tolérance à cette dose est parfaite et l'efficacité est supérieure à celle du Gardénal.

OBSERVATION N° 6.

M. B...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1932	0,30	3	0	1	5	1	0	0	4	7	0	1	5
1933	0,30	0	1	3	0	1	5	0	4				
	Gard.+N. M.									5	5	9	11
1934		19	5	2	0	0	0						

Observations septembre 1933 - juin 1934.

	Gard.+N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
16 au 21 sept. ...	0,20+0,40	0		
21 au 25	0,10+0,80	0		
25 au 30	0,10+0,80	3		
1 ^{er} au 15 oct.	0,10+0,80	2		
15 au 31	N. M. 0,90	3		
Novembre	0,90	9		
Décembre.	0,90	11		Tolérance bonne.
Janvier	0,90	19		
Février	0,10+0,90	5		
Mars	0,10+0,80	2		
Avril	0,10+0,70	0		
Mai	0,10+0,70	0		
Juin	0,10+0,70	0		

Notes. — On constate une augmentation du nombre des crises lors de la substitution N. M./Gardénal, augmentation qui se fait plus sensible encore si la substitution est totale (0,90 de N. M.).

En ramenant l'association aux termes Gardénal 0,10, N. M. 0,70, on est parvenu pendant les trois derniers mois à supprimer totalement les accès comitiaux.

OBSERVATION N° 7.

M. B...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1932	0,30	3	4	1	4	4	1	3	7	6	4	7	9
1933	0,30	8	6	5	7	1	3	2	5				
	Gard. + N. M.									9	18	17	9
1934		10	7	8	9	5	1						

Observations septembre 1933 - juin 1934.

	Gard. + N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
16 au 21 sept. ...	0,20+0,40	0		
21 au 25	0,10+0,80	3	1	
26 au 30	N. M. 1	3		
1 ^{er} au 15 oct.	1	7		
15 au 31	1	11	3	
Novembre	1	17		
Décembre.....	1,20	9		
Janvier	1,20	10	2	
Février	1,40	7		Somnolence.
Mars	1,40	8	1	id.
Avril	1,40	9		id.
Mai	0,10+1	5		
Juin	0,10+1,10	1		

Notes. — Les résultats sont ici douteux. Il faut arriver aux doses de 1,40 de N. M., doses mal supportées, pour obtenir un résultat qui n'est pas meilleur que celui obtenu avec 0,30 de Gardénal.

L'association Gardénal, N. M. n'a pas été prolongée suffisamment pour que l'on puisse juger de son efficacité.

OBSERVATION N° 8.

M. W...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1933	0,30			4	7	3	5	4	2	8			
	Gard. + N. M.										7	1	0
1934		0	0	0	2	0	1						

Observations octobre 1933 - juin 1934.

	Gard + N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
1 ^{er} au 7 oct.	0,20+0,40	1	—	
7 au 11	0,10+0,60	3	2	
11 au 15	0,10+0,80	3		
15 au 31	0,10+0,80	0		
Novembre	0,10+0,80	1	1	Tolérance parfaite
Décembre.....	0,10+0,70	0		
Janvier	0,10+0,70	0	2	
Février	0,10+0,70	0		
Mars	0,10+0,70	0	1	
Avril	0,10+0,70	2		
Mai	0,10+0,70	0		
Juin	0,10+0,70	1		

La première crise d'épilepsie se situe en janvier 1930. Le malade n'est pas traité jusqu'en mars 1933, ou du moins ne l'est que très irrégulièrement. Il présentait alors de 4 à 6 crises par mois. En décembre 1932, le nombre des crises augmente et monte à 11 ; 17 en janvier 1933 ; à 22 en février avec état de mal du 4 au 6 février.

Du 2 mars 1933 au 30 septembre, le malade reçoit 0,30 de Gardénal. Le nombre des crises redevient ce qu'il était 6 mois auparavant, c'est-à-dire de 4 à 6 crises mensuelles.

La substitution partielle de N. M. au Gardénal ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de crises. Par contre, les accès comitiaux ont été presque complètement jugulés. La tolérance est parfaite. Le malade est moins abruti qu'avec le Gardénal et peut de nouveau travailler au jardinage.

OBSERVATION N° 9.

M. T...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1933	0,30	6	3	7	0	2	9	1	4	7			
	Gard.+N. M.										9	24	19
1934		11	7	3	1	0	1						

Observations octobre 1933 - juin 1934.

	Gard.+N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance.	Accidents
1 ^{er} au 6 oct.....	0,20+0,40	2			
6 au 10	0,10+0,80	2			
10 au 31	N. M. 1	5	1		
1 ^{er} au 15 nov. ..	1	16	1		
15 au 30	1,20	8			
Décembre.....	1,20	19	3	Vertiges.	
Janvier	1,20	11		id.	
Février	0,10+1	7			
Mars	0,10+1	3			
Avril	0,10+0,90	1			
Mai	0,10+0,90	0		Somnolence.	
Juin	0,10+0,90	1		id.	

Notes. — La substitution N. M./Gardénal se fait de nouveau avec augmentation du nombre des crises. La N. M. seule à 1,20 est mal tolérée et peu active.

L'association Gard./N. M. est nettement supérieure au Gardénal seul, mais est mal tolérée.

OBSERVATION N° 10.

M. J...

Nombre de crises mensuelles : (Sujet non gardénalisé.)

	N. M.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1933	0,80	4	4	7	5	5	3	5	4	5			
											2	1	0
1934	0,70	0	0	2	0	0	0						

La première crise est apparue en 1931, au mois de mai. Jusqu'en décembre 1931, il se produit 3 ou 4 crises par mois au maximum. Le malade est resté deux mois (août et septembre) sans en présenter.

En décembre 1931, les crises deviennent plus fréquentes (6 à 8 par mois) et cela jusqu'au mois d'août 1932. Puis vient un intervalle de 6 mois sans crises franches, mais avec de nombreuses absences.

En février 1933, on note 4 crises, 7 en mars, 0 en avril, 5 en mai, 1 en juin, 3 en juillet, 4 en août, 5 en septembre.

En octobre, le malade est mis à la N. M. 0,80 d'emblée. Résultats : 5 crises en 9 mois, avec une tolérance parfaite.

OBSERVATION N° 11.

M. S...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1932	0,30	8	11	2	9	7	6	13	8	6	21	6	4
1933	0,30	9	13	7	8	6	12	10	3	9	5	9	
	Gard.+N. M.												26
1934		26	15	19	10	9	10						

Observations décembre 1933 - juin 1934.

	Gard.+N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
1 ^{er} au 6 déc.	0,20+0,40	2		
6 au 11	0,10+0,80	3		
11 au 17	0,10+0,80	5	1	
17 au 23	0,10+0,80	9		
23 au 31	0,10+0,80	7	2	
1 ^{er} au 9 janv. ...	0,10+1	8		
9 au 16	0,10+1	6	4	
16 au 23	0,10+1,20	7		
23 au 30	0,10+1,20	5	5	Somnolence. Douleurs rhumatismales.
Février	0,10+1,40	15		id.
Mars	0,10+1,40	19		id.
Avril	0,10+1,40	10		Somnol. Agitation.
Mai	0,20+1	9		id.
Juin	0,20+1	10		

Notes. — La substitution partielle N. M. Gardénal voit naître une recrudescence énorme du nombre des crises.

L'association Gard.+N. M. est sans efficacité, même pour des doses très fortes de N. M. (1,40). La tolérance est mauvaise.

OBSERVATION N° 12.

M. P...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1932	0,30				14	7	19	13	21	6	8	4	9
1933	0,30	18	12	16	7	6	8	17	14	11			
	Gard. + N. M.										44	30	21
1934		17	19	13									

Observation octobre 1933 - mars 1934.

	Gard. + N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance.	Accidents
1 ^{er} au 8 oct. ...	0,20+0,40	6			
8 au 15	0,10+0,80	8	6		
15 au 21	0,10+0,80	14			
21 au 31	0,10+0,90	16			
1 ^{er} au 15 nov. ..	0,10+1	18	3		
15 au 30	0,10+1,10	12			
Décembre.....	0,10+1,20	21		Légère somnolence.	
Janvier	0,20+1	17	1	id.	
Février	0,20+1	19		id.	
Mars	0,20+1	13			

Notes. — La N. M. est mal tolérée, inefficace, même en association à 1 gr. avec 0,30 de Gardénal.

OBSERVATION N° 13.

M. R..

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1931	0,30	17	21	9	20	13	15	20	17	18	21	9	14
1932	0,30	20	16	10	19	14	17	8	14	9	11	20	12
1933	0,30	13	10	15	14	18	21	12	17	21	6		
	Gard.+N. M.											37	33
1934		29	22	26	18	19	16						

Observations novembre 1933 - juin 1934.

	Gard. + N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance.	Accidents
1 ^{er} au 7 nov.	0,20+0,40	8	3		
7 au 14	0,10+0,80	12			
14 au 21	0,10+1	6			
21 au 30	N. M. 1,20	11	7		
Décembre.....	1,20	33		Bonne.	
Janvier	1,20	29	5		
Février	0,10+1	22			
Mars	0,10+1	26			
Avril	0,20+1	18	2		
Mai	0,20+1	19			
Juin	0,20+1	16			

Notes. — On constate une efficacité à peu près nulle de la N. M. seule ou associée au Gardénal. Toutefois la tolérance est bonne.

OBSERVATION N^o 14.

M. E...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard. <u>—</u>	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1932	0,30	15	19	7	16	11	12	18	15	16	9	12	6
1933	0,30	11	9	14	12	16	10	15	19	8	11		
	Gard. + N. M.											32	29
1934		20	23	16	18	14	15						

Observations novembre 1933 - juin 1934.

	Gard. + N. M.	Crises <u>—</u>	Absences notées <u>—</u>	Tolérance. Accidents <u>—</u>
1 ^{er} au 14 nov. ...	0,20 + 0,40	6		
7 au 14	0,10 + 0,80	10	1	
14 au 21	0,10 + 1	7		
21 au 30	N. M. 1,20	9	4	
Décembre	1,20	29		
Janvier	1,20	20	1	
Février	1,20	23		Légère somnolence.
Mars	0,10 + 1	16	2	
Avril	0,10 + 1	18		
Mai	0,10 + 1	14	4	
Juin	0,10 + 1	15		

Notes. — Observation de tous points semblable à la précédente.

OBSERVATION N° 15.

M. Z...

Nombre de crises mensuelles :

	Gard.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1932	0,30										6	3	8
1933	0,30	4	9	2	7	1	4	6	4	2	5		
	Gard. + N. M.											11	14
1934		10	1	6	4	9	11						

Observations novembre 1933 - juin 1934.

	Gard. + N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
1 ^{er} au 7 nov.	0,20+0,40	1		
7 au 15	0,10+0,80	3	1	
15 au 30	0,10+0,80	7		
1 ^{er} au 15 déc. ...	N. M. 1,20	9		
15 au 31	1,20	5	2	Etat d'ébriété.
1 ^{er} au 15 janv. ..	1,40	7		id.
15 au 31	0,10+1,40	3		id.
Février	0,10+1,20	2		
Mars	0,10+1	6	4	
Avril	0,10+1	4		
Mai	0,10+1	9		
Juin	0,10+1	11	3	

Notes. — L'association Gard. 0,10 N. M. 1 gr. ne s'est pas montré supérieure au Gardénal employé seul, tant en efficacité qu'en tolérance.

OBSERVATION N° 16.

M. S... Sujet non gardénalisé.

Nombre de crises mensuelles :

		J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1933			3	4	1	4	1	3	1	4	3	7	
	N. M.												1
1934	N. M.	0	3										
	Gard.			0	0	0	0						

Observations décembre 1933 - juin 1934.

	N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
1 ^{er} au 7	0,90	1		
7 au 13	1	0		
15 au 31	1	0		
Janvier	1	0		Parfaite.
Février	1	3		
	Gard. + N. M.			
Mars	0,10+0,80	0		
Avril	0,10+0,80	0		
Mai	0,10+0,80	0		
Juin	0,10+0,80	0		
Juin	0,10+0,80	0		

Notes. — La N. M. seule à 1 gr. par jour fait disparaître les crises pendant trois mois consécutifs. Puis, de nouveau, dans une seule journée, 3 crises se produisent.

L'association Gardénal 0,10, N. M. 0,80 est parfaitement tolérée. Elle permet d'éviter, pendant les quatre derniers mois, le retour de tout accès.

OBSERVATION N° 17.

Sujet gardénalisé à 0,20 en 1931 de février à novembre seulement. Aurait en 17 crises pendant ce temps.

Nombre de crises mensuelles :

	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.
1933	1	7	4	0	0	2	6	5	1			
N. M.										1	2	0
1934	0	0	0	2	1							

Observations octobre 1933 - mai 1934.

	N. M.	Crises	Absences notées	Tolérance. Accidents
1 ^{er} au 15 oct. ..	1	0		
15 au 31	1	1	Très rares absences,	
Novembre	1	2	au dire de la famille,	
Décembre.....	1	0	le malade n'étant pas	
Janvier	1	0	interné.	
Février	1	0		
Mars	0,90	0		
Avril	0,90	2		
Mai	0,90	1		

Notes. — Tolérance excellente du médicament et efficacité nette de la N. M. employée seule aux doses de 0,90 à 1 gr.

Résumé des pouvoirs thérapeutiques de la N. méthyléthylphénylmalonylurée au cours de ces dernières observations.

Nous avons employé la N. M. pour traiter 16 malades. Treize d'entre-eux étaient soignés auparavant au Gardénal. Trois malades seulement n'avaient jamais été traités.

Sur ces trois cas, on en note un, le N° 17, qui avait cependant reçu du Gardénal pendant 9 mois en 1931. Etant donné que, de novembre 1931 à octobre 1933, c'est-à-dire pendant près de deux ans, il n'avait reçu aucun traitement, on peut comprendre son cas dans l'ensemble des malades bon gardénalisés.

Dans ces trois cas (N^{os} 10, 16, 17), la N. M. a donné 3 *excellents résultats*, tant au point de vue de l'efficacité que de la tolérance.

Le N° 10 à la dose de 0,10

Le N° 16 — 1.

Le N° 17 — 0,90

En février, le N° 16 ayant de nouveau eu 3 crises, nous avons essayé l'association Gard. 0,10, N. M. 0,80. Pendant les 4 mois suivants, le malade ne présenta pas un seul accès comitial.

Parmi les autres cas qui concernent des malades antérieurement traités par le Gardénal, on note des résultats très différents les uns des autres.

Nous faisons remarquer tout de suite que nous avons choisi volontairement 16 malades qui présentaient tous, malgré un traitement au Gardénal, un nombre important de crises mensuelles. Ceci doit être pris en considération pour l'appréciation des résultats de ces essais.

1^o Dans un cas, le N° 5, la N. M. a pu être heureusement substituée au Gardénal. A la dose de 0,80, la N. M. s'est

montrée d'une efficacité supérieure au Gardénal à 0,30 et fut d'ailleurs parfaitement tolérée.

Ce malade, qui a toujours travaillé dans l'Asile, se sent plus « léger », plus apte au travail que lors du traitement au Gardénal.

Bons résultats : Six fois, l'association Gardénal. N. M. a donné de bons résultats aux taux suivants :

Observation N° 1 : Gard. 0,10, N. M. 1 gr.

L'efficacité est supérieure à celle du Gardénal à 0,30. La tolérance est identiquement bonne.

Observation N° 2 : Gard. 0,10, N. M. 1 gr.

L'efficacité est supérieure à celle du Gardénal à 0,30. La tolérance est meilleure malgré une légère somnolence intermittente. Le sujet était agressif, surexcité, irascible avec 0,30 de Gardénal.

Observation N° 3 : Gard. 0,10, N. M. 0,80.

L'efficacité est supérieure à celle du Gardénal à 0,30. On ne note pas de réveils brutaux comme ceux présentés par le malade lors du traitement au Gardénal.

Observation N° 4 : Gard. 0,10, N. M. 0,80.

La tolérance est bonne. Le nombre des crises est inférieur au nombre observé pendant le traitement au Gardénal.

Observation N° 6 : Gard. 0,10, N. M. 0,70.

La tolérance est égale à celle du Gardénal. L'efficacité est supérieure, puisque, pendant les trois derniers mois, le malade ne présente aucune crise.

Observation N° 8 : Gard. 0,10, N. M. 0,70.

La tolérance est supérieure à celle du Gardénal employé seul. Le malade travaille de nouveau, peu, il est vrai. Il se sent également moins abruti. L'efficacité est presque parfaite : on ne note que 3 crises en 7 mois.

Résultats moyens :

Observation N° 9 : Gard. 0,10, N. M. 0,90.

L'efficacité est supérieure à celle du Gardénal employé seul. Par contre, la tolérance est moins bonne. On note de légères somnolences.

Résultats douteux : échecs partiels :

Observation N° 7. — L'association Gardénal 0,10 N. M. 1 gr. ou 1,10 n'a pas été suffisamment prolongée pour permettre de juger des résultats.

Observation n° 15. — Gard. 0,10 N. M. 1 gr.

La tolérance est bonne. L'efficacité est légèrement inférieure à celle du Gardénal employé seul.

Echecs :

Observation N°s 11, 12, 13. — Dans tous ces cas (sauf pour le N° 13), la tolérance fut mauvaise (sommolences, agitations, douleurs rhumatismales) et l'efficacité de la N. M. reconnue nulle.

CHAPITRE IV

Appréciation des résultats des essais.

Les observations fournies sont malheureusement trop peu nombreuses pour permettre de juger définitivement de la place de la N. M. dans la thérapeutique comitiale. Néanmoins, elles permettent d'établir un certain nombre de faits, tant sur les propriétés thérapeutiques de ce corps que sur sa pharmacologie, faits à la lumière desquels apparaissent les possibilités d'application de la N-méthyléthylphénylmalonylurée.

I

La N. M. n'est pratiquement pas toxique chez l'homme.

Comme nous l'avons signalé antérieurement, et comme l'a montré le Dr Weese, d'Elberfeld (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, N° 18, 29 avril 1932), la Nméthyléthylphénylmalonylurée n'est pas toxique chez l'animal (chat, lapin).

Pratiquement, il nous a paru qu'il en était de même chez l'homme (l'expérience est toutefois trop récente pour pouvoir en juger catégoriquement).

Nous n'avons, en effet, noté chez nos malades que quelques incidents sans gravité, survenus seulement pour des doses élevées dépassant 1 gr. Dans un seul cas (Observation N° 9), la somnolence apparut avec 0,90 de N. M. associés à 0,10 de Gardénal.

Ces signes d'intoxications légères se rangent sous les chefs suivants :

1^o Somnolence.

(Observations N^{os} 1, 2, 4, 7, 9, 11, 12, 14).

La somnolence apparaît entre 1 gr. et 1,40. Il faudrait plutôt parler le plus souvent d'obnubilation intellectuelle que de someolence vraie. Le malade est à demi confus, prostré.

Dans deux cas, il s'agissait cependant d'un syndrome voisin du coma vigil. (Observation N^o 1, 1,20 de N. M. Observation N^o 11. Association N. M. 1,20 ou 1,40 + Gardénal 0,10). Ces deux malades étaient somnolents pendant la journée. Il s'agissait d'un sommeil profond d'où il était possible toutefois de tirer les malades au moyen d'excitations extérieures fortes. Les réflexes étaient normaux ou légèrement diminués. On ne notait pas de refroidissements des extrémités. Leur sommeil était agité, et le malade N^o 1 était affecté en outre de gesticulations automatiques.

Ces états, qui duraient environ une demi-journée, parfois même plusieurs jours, étaient entrecoupés de périodes normales, bien que l'on continuât à leur administrer les mêmes doses de barbituriques.

Jamais cette somnolence n'est allée jusqu'au coma, et elle céda toujours à la diminution de la dose administrée.

2^o Vertiges.

(Observation N^o 9). (Dose de N. M. : 1,20)

A plusieurs reprises, au cours des mois de décembre 1933 et de janvier 1934, le malade présenta des vertiges intermittents.

Ces attaques, toujours très courtes (quelques secondes ou quelques minutes), se répétèrent jusqu'à 6 fois dans une même journée. Brusquement, le malade était pris, cherchait un objet auquel s'appuyer. Pendant cette attaque, il restait

conscient. Le vertige terminé, n'était suivi ni de torpeur, ni de somnolence.

Faut-il parler ici de vertiges épileptiques ou de phénomènes d'intoxication? Toujours est-il qu'ils disparurent lorsqu'on ramena la dose de N. M. à 1 gr.

3^o Douleurs rhumatismales.

(Observation N^o 11) (Doses : N. M. 1,20 Gard 0,10
ou N. M. 1,40 Gard. 0.10).

Ces douleurs apparaissent, au dire du malade, principalement la nuit : c'étaient des douleurs sourdes, de la région lombaire, avec accentuations passagères très pénibles. Elles furent rebelles au traitement salicylé et disparurent avec la suppression de N. M.

4^o Etat d'ébriété.

(Observation N^o 15) (Doses : N. M. 1,20 ou 1,40).

Le malade est euphorique, agité. Sa démarche est mal assurée. Puis, il redevenait normal les jours suivants.

* * *

Nous voyons que, sauf à des doses élevées, supérieures à 1 gr., jamais la N. M. n'a produit d'accidents d'intoxication. Encore ceux qui furent constatés après l'administration de doses très fortes furent-ils bénins.

Nous avons pu, dans certains cas, administrer des doses bien plus élevées sans incidents.

Faisant ici une digression, nous rapportons à ce propos l'observation suivante d'un paralytique général.

OBSERVATION

M... (Paralytique général).

Ce malade présente à intervalles variables des crises d'excitation maniaque d'une durée de 8 à 12 jours.

M... devient progressivement irritable, acerbé envers ses voisins, en même temps qu'il ne cesse de critiquer les soins qui lui sont donnés, et de faire des calembours.

Puis, brusquement, au bout d'une journée, commence un accès de manie aiguë : il crie, gesticule, frappe ses voisins, déchire la literie, crache, mord si on l'approche. Bref le malade doit être camisolé.

Cet état va durer une huitaine de jours pendant lesquels les quelques moments de calme sont ceux que lui procurent des injections intra-musculaires de Somnifène. Encore cet effet n'est-il pas toujours constant, ni de longue durée (quelques heures au plus).

Nous avons, à trois reprises, essayé de juguler ces accès de manie aiguë.

1^{er} 12 décembre 1933. — Depuis 2 jours, M... dort mal, devient nerveux, parle d'abondance. Nous lui donnons 1 gr. de N. M.

13 décembre. — 15 heures environ. M... vient de se jeter sur un de ses voisins et l'a frappé furieusement sans motifs. Il a déchiré sa chemise et il parcourt la salle, nu, en criant. Il casse 5 carreaux aux fenêtres. Les infirmiers lui passent la camisole.

Nouvelle dose : 2 gr. de N. M.

14 décembre. — M... parle sans discontinuer. Il en est devenu aphone. Il s'agite dans son lit.

Nouvelle dose : 2 gr. de N. M.

15 décembre. — On donne au malade 2 gr. de N. M.

Etat stationnaire jusqu'au milieu de l'après-midi. Le malade dort de 16 à 18 heures. A ce moment, son agitation le reprend, pour ne cesser que le lendemain matin.

16 décembre. — Cette accalmie appréciable va s'accroître les jours suivants. Le calme est rétabli le 18 décembre tout à fait complètement. Du 16 au 18, la dose quotidienne fut de 0,80. Les 18 et 19 décembre, le malade est somnolent dans la journée. Il ronfle, sommeille, profondément. Les deux nuits, le malade, à demi confus, somnole, avec parfois quelques gesticulations.

20 décembre. — Le réveil est calme, sans aucun phénomène d'excitation.

2^o 4 février 1934. — Le malade écrit dans la matinée 3 lettres inopportunes et longues au directeur de l'Asile. Brusquement, à l'heure du déjeuner, il éclate en sanglots, refuse son repas et lance son assiette à travers la salle. Vingt minutes plus tard, il chante et rit aux éclats.

M... était parfaitement calme les semaines précédentes.

On lui administre 2 gr. de N. M.

5 février. — La nuit a été calme. La matinée se passe sans autres incidents qu'une chemise déchirée et des injures distribuées à l'entourage.

11 heures, 1,50 de N. M.

15 heures, M... déchire un drap et éventre sa paillasse. On le camisolé.

Nouvelle prise de 0,50 de N. M.

Nuit assez calme.

6 février. — On donne au malade 0,80 de N. M.

L'accalmie est devenue appréciable. Le malade est décamisolé. Le calme est maintenu en administrant 2 egr. toutes les 2 heures de N. M.

7 février. — Le malade a dormi 5 heures.

On lui donne 0,05 toutes les 2 heures de N. M. Le calme persiste. relatif : logorrhée, euphorie. Le malade est peu agité.

8 février. — Vers 6 heures M... se lève, va, vient à travers la salle, les mains derrière le dos ; il marche à grands pas ; il ne crie point.

On lui fait prendre 0,50 de N. M.

Le calme réapparaît vers le soir. La nuit, le malade s'endort vers 1 heure. Il s'éveillera vers 6 h. 1/4.

Le calme est définitivement réapparu.

La crise d'excitation a duré 5 jours et fut beaucoup moins accentuée que d'ordinaire.

3^o 24 mars 1934. — Brutalement, le malade se lève, casse plusieurs carreaux, jette sa literie au milieu de la salle et se lance dans une diatribe malveillante à l'égard des gardiens. Il est maintenu entravé au lit.

2 gr. de N. M.

On note un calme relatif de 18 à 21 heures, auquel fait suite une nuit très agitée.

25 mars. — L'agitation persiste au matin. Prise 1,50, puis 0,02 toutes les 2 heures de N. M.

A 16 heures, le malade s'assoupit pendant 2 heures.

A 18 heures, alors qu'il était décamisolé, il se lève et jette en bas de son lit un autre malade, qu'il roue de coups de pieds.

On lui administre 0,50 de N. M.

M... a absorbé une dose totale de 2,10 dans sa journée.

L'agitation persiste jusqu'au milieu de la nuit; puis, le malade s'endort.

26 mars. — Réveil à 5 h. 1/2. M... est calme, mais abruti. Il se sent « vaseux ».

A 10 heures, il est d'une lucidité étonnante, raconte ce qui lui est survenu depuis deux jours.

La journée est calme, par contre, la nuit est agitée (cris, gesticulations).

27 mars. — Prise de N. M. 0,50 le matin au réveil, puis 0,02 toutes les 2 heures.

Dose totale, 0,74 dans la journée.

Un calme notable se maintient et deviendra définitif le 28 mars après un réveil calme. Toutefois M... restera prostré pendant la journée entière.

Ici encore, la crise de manie a duré quelques jours.

La N. M. semble donc pouvoir être employée comme calmant chez les grands agités.

Malgré les doses énormes de produit employées ici, la N. M. ne s'est pas montrée toxique (Il est juste de remarquer par ailleurs, que les paralytiques généraux supportent souvent des doses très élevées de toxiques.)

II

La N. M. est un barbiturique à action spécifiquement anti-épileptique.

Les propriétés anti-épileptiques d'un corps se jugent à son action sur :

Le nombre des attaques ;

L'état du psychisme,

1^o Action de la N. M. sur le nombre des attaques.

L'influence sur le nombre et la gravité des attaques est variable suivant qu'il s'agit de malades préalablement traités ou de sujets vierges de toute thérapeutique.

a) Action sur des sujets non encore traités.

Autant qu'il soit possible d'en juger d'après le peu d'observations connues, l'emploi de N. M., chez des individus jamais traités, détermine une amélioration constante du nombre et de la gravité des attaques.

Cf. Observation du Dr MAILLARD, Nos 1.2.3.4.

Observations personnelles, Nos 10.16.17.

1. Ainsi (observation personnelle N^o 10), un malade qui, de janvier à septembre 1933, c'est-à-dire en 8 mois, avait eu 27 crises, mis à la N. M. en octobre à la dose journalière de 0,80 gr. que l'on ramène à 0,70 gr. en janvier 1934, présente en 9 mois, d'octobre 1933 à janvier 1934, 5 crises.

2. (Observation personnelle N^o 16) : Nombre de crises mensuelles : 3 à 4 en moyenne.

Avec 1 gr. de N. M. par jour, le malade n'eut que 4 crises en 3 mois.

Le résultat fut parfait avec l'association Gardénal 0,10-N. M. 0,80.

Pas de crises pendant 4 mois.

3. Observation personnelle N^o 17 : Nombre de crises mensuelles : 3 en moyenne.

Avec 1 gr. de N. M. de décembre 1933 à février 1934, on ne note pas une seule crise.

b) Action chez les sujets préalablement traités soit par le Gardénal, soit par tout autre barbiturique.

Nous rappelons que nous avons choisi une série de malades qui, malgré une prise quotidienne de 0,30 gr. de

Gardénal, présentaient un grand nombre de crises, ainsi que des modifications comitiales importantes de la personnalité et du caractère ; donc série de cas à pronostic sombre.

Pour plusieurs d'entre eux, étant donnée la démence existante, le pouvoir thérapeutique de la N. M. se cantonnait à l'action sur le nombre des crises.

Dans cette série, nous notons une seule observation (N° 5) où la substitution de N. M. au Gardénal put être totale, amenant une diminution du nombre des attaques supérieure à celle obtenue avec le Gardénal.

Observation N° 5 : Il s'agit d'un malade présentant en moyenne 3 crises par mois avec une dose quotidienne de 0,30 gr.

Avec 0,80 de N. M. de février 34 à juin 34, en cinq mois, le malade n'eut que 3 crises.

Dans les autres cas, la substitution totale de N. M. au Gardénal fut inopérante, soit que l'action anticonvulsivante efficace survint à doses entraînant de la somnolence et par suite inemployables ; soit que, comme dans l'observation N° 3, la N. M. ne se montrât pas supérieure au Gardénal ; soit enfin que l'action anti-épileptique fût peu ou pas évidente.

Il semble donc que chez les épileptiques présentant un nombre important de crises, malgré un traitement au Gardénal, on ne puisse, en général, substituer totalement et efficacement la N. M. au Gardénal.

Par contre, une substitution partielle est toujours possible et souvent avantageuse :

Soit qu'elle permette de maintenir le taux des crises ;

Soit que l'association N. M.-Gardénal diminue ce nombre de crises d'une façon égale ou supérieure à l'emploi du Gardénal seul ou de tout autre barbiturique. Dans tous ces cas, étant donnée la moindre toxicité de la N. M., l'avantage est toujours réel ; d'autant plus que les doses de Gardénal employées dans l'association Gardénal-N. M. sont relativement faibles.

En outre, il est permis de penser que ces malades traités par le Gardénal depuis des années gardent vis-à-vis de ce corps une sensibilité spéciale, qui, s'atténuant à la longue, permettrait de supprimer totalement le Gardénal au bout d'un temps x de traitement par l'association Gardénal-N. M.

Si nous examinons maintenant une série de malades présentant avec un traitement au Gardénal ou au Rutonal un nombre mensuel de crises moins important (observations du Dr Maillard), l'action anticonvulsionnante de la N. M. apparaît plus évidente.

Ici, en effet, la substitution totale efficace de N. M. au Gardénal est très souvent possible.

Observation N° 1 : Avec 0 gr. 30 de Gardénal, le nombre moyen de crises mensuelles est 9.

Avec l'association N. M. 1 gr.-Gardénal 0,10 gr. pendant 7 mois, de novembre 1933 à mai 1934, on note 17 crises, soit moins de 3 crises par mois.

Observation N° 2 : Avec 0,30 de Gardénal, le nombre moyen de crises mensuelles est 16 à 17.

Avec l'association N. M. 1 gr.-Gardénal 0,10 gr. de novembre 1933 à janvier 1934, en 3 mois, on note 29 crises, soit moins de 10 crises par mois.

Observation N° 3 : Avec 0,30 gr. de Gardénal le nombre moyen de crises mensuelles est 5 à 6.

Avec l'association N. M. 0,80 à 1 gr.-Gardénal 0,10 gr. de décembre 1933 à avril 1934, en 5 mois, 3 crises seulement.

Observation N° 4 : Avec 0,30 gr. de Gardénal, le nombre moyen de crises mensuelles est 8 à 9.

Avec 0,80 gr. de N. M.-0,10 gr. de Gardénal, de février à juin 1934, soit 5 mois, on note 11 crises, c'est-à-dire moins de 3 crises par mois.

Observation N° 6 : Avec 0,30 gr. de Gardénal, le nombre moyen des crises mensuelles est de 1 à 2.

Avec 0,70 gr. de N. M. et 0,10 de Gardénal pendant trois mois, d'août à juin 1934, on ne note pas de crises.

Observation N° 8 : Avec 0,30 de Gardénal, le nombre moyen des crises mensuelles est 4 à 5.

Avec l'association N. M. 0,70 gr. Gardénal 0,10 gr.-*pendant 7 mois*, de décembre 1933 à juin 1934, on *note 3 crises*.

Observation N° 9 : Avec 0,30 gr. de Gardénal, le nombre moyen des crises mensuelles est 4.

Avec N. M. 0,90 gr. à 1 gr.-Gardénal 0,10 gr. pendant 5 mois, de février à juin 1934, le nombre de crises total est 12, soit un peu plus de 2 par mois.

2° Action de la N. M. sur le psychisme.

Parmi la série de malades graves traités par l'association Gardénal-N. M. et qui pour la plupart devaient garder le lit du fait de l'importance numérique de leurs attaques, de leur irritabilité, de leur démence, ou des états crépusculaires qu'ils présentaient, il a été possible néanmoins pour un certain nombre, de constater une amélioration de leur état psychique.

C'est ainsi que le n° 2, qui avec 0,10 gr. de Gardénal était surexcité, agressif, irascible, devint calme avec l'association Gardénal 0,10 gr.-N. M. 1 gr.

Le N° 4, à qui l'on avait supprimé toute occupation dans le quartier, par suite de discussions fréquentes avec les malades, devenu plus doux, put de nouveau travailler dans la salle.

Le N° 8, qui se déclare moins abruti, a pu être employé au jardin régulièrement, alors qu'auparavant il criait sans motifs, insultant ses camarades au risque d'engendrer des batailles.

Le N° 3 présentait, alternant avec ses crises, des états confusionnels portant principalement sur les rêves. Ses rêves fréquents étaient des cauchemars qu'il oubliait d'ail-

leurs dès le réveil, et qui se traduisaient par des cris, des propos incohérents, un réveil brutal. Depuis la mise au traitement mixte ces incidents ont presque complètement disparu, en particulier jamais on n'a noté un seul réveil brutal. Peut-être ce dernier phénomène était-il dû au Gardénal à haute dose, étant donné que ces réveils brutaux sont particulièrement fréquents chez les malades gardénalisés.

Le N° 13 ne fut pas amélioré quant au nombre des crises ; par contre, ce malade, qui présentait des impulsions fréquentes, notamment de la coprolalie depuis des mois (besoin impérieux de prononcer des séries de chiffres qui débutait brusquement) vit peu à peu ce phénomène s'estomper et disparaître. On ne saurait dire s'il y a là une simple coïncidence ou un rapport avec la nouvelle thérapeutique.

Nous rapprocherons de ce cas l'observation N° 7 de MAILLARD, qui présente un caractère particulier voisin, la N. M. y montrant une action inverse de celle du Gardénal, efficacité sur les manifestations névropathiques, efficacité nulle sur les crises comitiales.

Alors qu'à haute dose la N. M. entraîne parfois de la somnolence, d'une façon générale, à moins de 1 gr. elle laisse le malade beaucoup plus libre, moins abruti qu'avec le Gardénal, plus sociable, plus équilibré, avec aptitude au travail assez souvent augmentée. Il en va de même pour les agités, les querelleurs qui parfois se calment et deviennent plus doux.

Une bonne étude des modifications psychiques survenues à la suite de l'emploi de N. M. a été faite par le Dr Franz POLAK de l'Hospice national de Neuruppin, à l'aide du Prominal.

Je résumerai ici quelques-unes de ses observations :

Cas N° 1 : Le malade ne s'est que peu amélioré. Tandis qu'autrefois, pendant sa somnolence, il était constamment mouillé et malpropre, il quitte maintenant le lit pour faire ses besoins. Malheureusement, il ne peut être laissé en per-

manence levé, étant donné qu'il présente alors de nouveau les attaques les plus graves.

Cas N° 2 : Il était jadis toujours couché pendant les périodes sans crises parce qu'il ne se trouvait pas bien dans la salle. Actuellement il est orienté au point de pouvoir se lever et se promener. Il se comporte alors normalement. De plus, il n'est plus malpropre.

Cas N° 5 : Avant le traitement, le malade était toujours énervé, attaquant les infirmiers et ses camarades. Aujourd'hui, il est en permanence hors du lit, avec une attitude aimable. Il écrit des lettres qui sont ordonnées. L'état crépusculaire qui suit les attaques est moins long (1 heure) ; le malade est de nouveau ordonné et peut quitter le lit. Toutefois, on ne parvient plus à le décider au travail.

Cas N° 10 : Autrefois le malade gardait toujours le lit, étant donné qu'il était désorienté, et, lors des attaques, tombait de façon malheureuse et se blessait. Il va actuellement à la promenade. A la clinique, il reste assis, inactif, mais autrement se comporte de façon normale.

Cas N° 11 : Le malade était jadis instable avec des périodes de courte durée où il était assez bien ordonné. Actuellement, il est toujours levé ; bien rarement encore, il est agressif. En tous cas ses périodes d'énervement sont de plus en plus courtes.

Cas N° 22 : Avant le traitement, le malade était couché, abruti et sans réaction. A présent, s'il exprime toujours par moment des désirs imbéciles, il lui arrive fréquemment d'émettre des idées de relation qu'il n'exprimait pas autrefois. Son intérêt pour l'entourage s'est accru.

Cas N° 28 : Malade gardant le lit et qui prétendait devoir bientôt mourir et par suite « ce n'était plus la peine de se lever ». Après deux semaines de traitement, il demande lui-même à se lever. Il devient alors rapidement plus libre, est

beaucoup moins fréquemment énervé, et même dans ce cas, n'attaque jamais son entourage. Il est levé maintenant en permanence et travaille activement à la clinique. Au point de vue psychique, il présente un état qu'il ne connaissait plus depuis des années.

III

La N-méthyléthylphénylmalonylurée : Son action narcotique.

L'action sédatrice de la N. M. se double d'une action hypnotique faible, avantage particulièrement intéressant pour le traitement ambulatoire. En effet, les malades atteints d'épilepsie essentielle légère, sans démence, craignent souvent l'action secondaire hypnotique des barbituriques, en particulier du Gardénal, qui, agissant sur leur état, leur capacité de travail font que ces malades appliquent un traitement insuffisant ou irrégulier. Il en résulte des attaques et des équivalents qui, pour des individus professionnellement occupés, constituent un préjudice notable qui va souvent jusqu'à l'hospitalisation.

Ce faible pouvoir hypnotique aux doses pratiques (inférieures à 1 gr. par jour) résulte de la grande latitude entre l'action épileptique et l'action narcotique.

Pratiquement et en général, ce n'est qu'aux doses de 1 gr. au moins que se manifeste l'action hypnotique. Parfois elle apparaît à 0,90 gr. ; dans d'autres cas, par contre, il faut 1,20 gr. et même 1,50 gr.

Le professeur KORACK de Hambourg pense que c'est au manque d'action hypnotique de la N. M. qu'est due l'action favorable de ce corps dans le traitement du vertige épileptique, sans troubles de connaissance et sans amnésie ; ver-

tige qui constitue une forme très légère de l'épilepsie.

Il rappelle à ce sujet que l'action hypnotique du Luminal, nécessaire pour le traitement des attaques d'épilepsie les plus graves est indésirable pour celui des vertiges, étant donné qu'une continuation ou bien un accroissement des attaques de vertiges se présente fréquemment, au lieu de la diminution ou bien de l'arrêt espéré.

Cette action défavorable doit être attribuée, dit-il, à l'action hypnotique du Luminal, et l'on constate très souvent d'ailleurs que les personnes souffrant d'absences et de vertiges épileptiques, ont, pour cette raison, une aversion et une répulsion nettement marquée pour le traitement au Luminal.

Il n'a rien observé de pareil avec la N. M., bien au contraire ; selon lui la dose isolée de N. M. nécessaire pour écarter le vertige épileptique ne dépasse pas 0,1 gr. ; la dose journalière ne dépasse pas 0,5 gr. Pour une affection récente, 2 à 3 fois 0,1 gr. par jour pendant 8 jours suffisent. Pour les cas non invétérés, un traitement de 4 à 6 semaines suffit ; toutefois la réduction de la dose aura lieu fréquemment. Conjointement à l'administration de N. M., KORACK associe une alimentation exempte de chlorure de sodium ; avec des doses très élevées, doses narcotiques, au lieu d'obtenir une amélioration, on entraîne une aggravation qui se traduit par une augmentation et une intensification des attaques de vertiges.

IV

Mode d'administration de la N. M.

La dose utile de N. M. est à fixer par tâtonnement pour chaque malade. Il y a lieu de distinguer parmi les malades

ceux qui sont vierges de tout traitement et ceux qui sont déjà traités (par le Gardénal en particulier).

1° *Pour les premiers*, la dose utile varie entre 0,20 et 0,90 gr. Elle est pour beaucoup, aux environs de 0,50 quotidiens, moindre chez certains, plus élevée chez d'autres, atteignant parfois 1 gr. (sous une surveillance médicale étroite dans ce dernier cas.) On sait en effet que c'est aux environs de cette dose qu'apparaissent les phénomènes de somnolence. Il semble démontré que, d'une façon générale, la N. M. à doses égales est inférieure au Gardénal. On doit donc alors augmenter la dose de N. M. d'une quantité qu'il est difficile de chiffrer, mais qui oscille entre 50 % et 90 %. Ces chiffres qui, à première vue, semblent très élevés, perdent en réalité de leur valeur quand on se rappelle la très faible toxicité de la N-méthyléthylphénylmalonylurée.

Quand des doses de 0,90 à 1 gr. n'arrivent pas à améliorer suffisamment le malade, ce médicament ne doit pas être rejeté immédiatement, il est encore souvent possible d'arriver à un résultat heureux par l'association Gardénal-N. M. Celle-ci sera encore à déterminer par tâtonnement. Ainsi, dans l'observation N° 16, il s'agissait d'un malade qui, malgré 1 gr. N. M. journalier, dose par ailleurs parfaitement tolérée, présentait néanmoins encore un nombre de crises appréciables. Mis à l'association Gardénal 0,10 + N. M. 0,80, il ne présenta aucune crise durant les 4 mois de ce traitement. Souvent, il sera possible d'obtenir un résultat supérieur ou égal à celui de la N. M. seule par ce procédé qui permet de faire supporter une dose moindre de toxique au malade. En général, cette association comportera de 0,05 à 0,10 de Gardénal. C'est surtout sur la dose de N. M., corps le moins toxique, qu'il y aurait lieu de forcer pour arriver au résultat cherché, réservant aux cas rebelles l'accroissement de dose en faveur du Gardénal. Quelle que soit la dose utile de N. M. ou de l'association Gardénal-N. M., ces médicaments seront pris quotidienne-

ment et sans interruption, la N. M. comme le Gardénal étant tous deux, avant tout, uniquement des médicaments suspenseurs des crises. Il est évident qu'en dehors du but à atteindre, les doses employées seront limitées, pour un résultat positif quant aux crises, par la tolérance des individus, tout accident devant nécessiter l'arrêt du traitement.

2° *Malades gardénalisés* : Chez ces malades, le passage de l'ancienne médication à la nouvelle thérapeutique ne doit être brusque dans aucun cas. C'est un fait d'observation courante, en effet, que les substitutions brusques de N. M. au Gardénal s'accompagnent presque toujours d'une augmentation importante du nombre des crises et de modifications psychiques.

Cette augmentation du nombre des crises peut être considérable ; se chiffrant par une augmentation mensuelle de 10 à 20 et même davantage. Parfois, la substitution s'accompagne assez rapidement d'état de mal, cas il est vrai, rare.

De pair avec cette augmentation des crises, on note souvent des modifications psychiques, portant tantôt sur l'allongement de l'état crépusculaire qui suit les attaques (accroissement de l'irritabilité du caractère, gesticulations, cris, disputes...)

Tous ces faits apparaissent nettement dans les quelques observations suivantes :

OBSERVATION I : Malade ayant en moyenne 2 à 3 crises par mois avec 0,20 de Gardénal.

Mis à la N. M. le 3 janvier 1934 avec 0,60, suppression totale et immédiate du Gardénal.

Dates : janvier 4 5 6 7 8 9 10 11.

N. crises : 0 1 0 6 5 1 9 6.

De plus, le malade qui était debout auparavant est désorienté les 10 et 11 janvier, il ne se lève pas.

OBSERVATION II : Jeune homme, 17 ans, 1 à 2 crises par mois, mais des absences nombreuses, journalières. Gardénal 0,25.

Suppression totale du Gardénal, administration quotidienne de 0,50 de N. M. à partir du 4 janvier.

Dates : janvier 4 5 6 7 8 9 10 11.

N. crises : 1 0 3 2 7 6 3 4.

N. absences : 2 1 2 0 0 0 1 0.

Le sujet qui était apathique se réveille, mais s'il devient possible dans une faible mesure de tenir une conversation avec lui, il devient très agressif si l'on essaye de la poursuivre.

OBSERVATION III : Sujet gardénalisé à 0,30, 4 crises par mois.

Mis à la N. M. à 0,80 le 3 janvier.

Dates : janvier 3 4 5 6 7 8.

Crises : 0 2 10 7 état normal.

Quarante-huit heures après l'administration de la première dose de N. M., le malade devient excessivement énervé ; il insulte ses camarades, les attaque, même et toujours sans provocation.

OBSERVATION IV : Sujet gardénalisé à 0,30. 2 crises mensuelles.

Mis à la N. M. le 3 janvier à 0,80.

Dates : janvier 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13.

N. crises : 0 0 0 1 0 0 2 0 2 0 0.

Ici, l'augmentation du nombre des crises est nette, mais moins considérable. Peu ou pas de modifications psychiques.

OBSERVATION V : Sujet recevant chaque jour 0,15 de Gardénal et deux pilules de Trousseau (Poudre de belladone et extrait à 1 egr.) et présentant 1 à 2 crises par mois.

Mis à la N. M. le 4 janvier à 0,40.

Dates : janvier 4 5 6 7 8 9 10 11.

Crises : 0 0 1 1 0 0 4 2.

Observation analogue à la précédente.

OBSERVATION VI : Sujet recevant 0,30 de gardénal. 3 crises mensuelles.

Mis le 6 janvier à 0,80 de N. M.

Dates : janvier 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19.

Crises : 0 0 2 1 3 1 0 0 0 1 0 0 0 0.

Il ne faudrait pas croire cependant qu'une substitution lente ne présente aucune suite désavantageuse. Elle s'accom-

pagne également d'une augmentation du nombre des crises mais sans modifications psychiques.

On ne peut actuellement juger de cette substitution lente. C'est qu'en effet le nombre des malades gardénalisés chez lesquels une substitution totale de N. M. au Gardénal est possible est une minorité. Chez la plupart, on ne peut assurer avec des résultats thérapeutiques avantageux qu'une substitution partielle. Tout se passe comme si les malades gardénalisés conservaient vis-à-vis du Gardénal une sensibilité élective faisant qu'il est impossible, en les soumettant à la N. M., de supprimer complètement le Gardénal. Peut-être la chose serait-elle possible au bout de nombreux mois.

Il faudrait également multiplier les observations et leur durée.

VESSE, étudiant l'action de la N. M. pendant 3 ans environ sur plusieurs centaines d'épileptiques, déclare qu'une substitution lente est souvent possible sans suites désavantageuses, sans modifications psychiques, avec toutefois une légère augmentation du nombre de crises au début.

« En général, dit-il, j'ai remplacé au cours des premiers 4 ou 5 jours au maximum $\frac{1}{3}$ de la médication totale par la N. M. ; au cours des 4 ou 5 jours suivants, $\frac{2}{3}$; et au bout de 10 à 12 jours, le changement complet avait été effectué, le dosage initial de N. M. ayant été choisi conséquemment, un peu plus élevé, pour rechercher ensuite progressivement par une réduction lente, la dose optima adaptée à chaque cas. »

Pour ce qui est des substitutions partielles, il en sera de même : en notant que chaque fois qu'au début d'une substitution le nombre des crises augmente considérablement, il est logique de poser qu'une substitution totale sera impossible. Il y a lieu alors de faire une substitution particulièrement lente, portant sur plusieurs semaines, 1 mois au plus ». (Cf. observations personnelles 1, 3, 4, 6, 8).

La quantité optima de N. M. à administrer ne pouvant jamais être déterminée schématiquement, et devant être

fixée chaque fois individuellement, il semble avantageux de commencer la substitution en remplaçant une dose de Gardénal par une dose de N. M. assez élevée (2 ou 3 fois par exemple) que l'on diminuera par la suite.

Durée du traitement. — Si la disparition des accès n'est pas totale, malgré un résultat avantageux, on prolongera indéfiniment le traitement. Comme pour les autres barbituriques, il y a parfois avantage à ne pas augmenter par trop les doses, pour obtenir une cessation totale des crises, le malade se trouvant mieux d'avoir une crise de temps à autre.

Dans les résultats excellents, on devra néanmoins poursuivre le traitement pendant des mois et des années et ce n'est que très progressivement que l'on cherchera à baisser la dose, en conservant toujours comme pour le Gardénal une certaine quantité de barbiturique journalier (0,10 par exemple).

Les résultats très souvent brillants de la N. M. sur les accidents des absences et du petit mal en particulier, sont obtenus avec des doses relativement faibles (0,10 à 0,30 cgr.).

Conclusions.

La N-méthyléthylphénylmalonylurée est un acide barbiturique à action spécifiquement anti-épileptique, à faible toxicité et à grande marge de sécurité.

Comme le Gardénal, la N. M. a une action suspensive sur les crises comitiales ; sa suppression brutale amène également très souvent l'apparition de paroxysmes parfois très violents pouvant déterminer un état de mal.

Comme pour le Gardénal, le traitement doit être continué pendant un temps indéfini et l'éventualité heureuse d'une suppression des accidents avec suspension du médicament, pour possible qu'elle puisse être, n'en demeurerait pas moins également une rareté.

Par contre la N. M. n'est *pratiquement pas toxique* et son administration offre l'avantage de substituer un barbiturique chez lequel la dose toxique est très éloignée de la dose active, aux barbituriques usuels comme le Gardénal, à grande toxicité et à petite marge de sécurité.

Aussi, les faits d'intoxication thérapeutique risquent moins de se produire au cas où le malade prendrait en une journée une dose très élevée de N. M.

Son faible pouvoir hypnotique rend également moins dangereux son emploi chez les psychopathes qui seraient tentés d'en abuser pour calmer leur anxiété.

A une époque où se pose sévèrement le problème de la prophylaxie des accidents barbituriques — problème qui

ne semble pas devoir être résolu, sinon par des mesures portant sur la vente de ces produits — la N. M., en atténuant la gravité des accidents, apporte un appoint à une telle prophylaxie individuelle.

La N. M. pourra donc également être employée chez les anxieux et comme calmant chez les grands agités. Elle produira parfois une diminution dans la durée de la crise d'excitation, une accalmie progressive sans excitation secondaire ; accalmie qui pourra être entretenue par des prises échelonnées de 0,02 à 0,05 gr. toutes les deux heures.

(On pourra par ailleurs faire des injections de ce produit, car on en a préparé des solutions injectables).

Autant qu'on en puisse juger sur le peu d'observations connues, son emploi chez les sujets gardénalisés paraît être aussi efficace que celui du Gardénal lui-même, à des doses plus élevées, il est vrai. En outre, les accidents du petit mal, en particulier les vertiges, sont plus sensibles à la N. M. qu'au Gardénal.

Chez les épileptiques gardénalisés, il ne semble pas qu'on puisse substituer complètement, en général du moins, les deux corps l'un à l'autre. Mais leur association permet très souvent de diminuer le nombre des crises, d'une façon plus efficace que l'administration du Gardénal seul.

On note alors en outre une action favorable sur le psychisme d'une part, et par voie de conséquence, sur la capacité de travail. Dans cette action sur l'irritabilité, jointe à son faible pouvoir hypnotique, réside un avantage spécial vis-à-vis du Gardénal.

La thérapeutique actuelle de l'épilepsie est uniquement symptomatique. Aussi doit-elle viser non seulement à diminuer le nombre des attaques, mais aussi à libérer le malade d'une surveillance constante, à le rendre capable de travailler et à empêcher autant que possible l'apparition de modifications psychiques graves qui atteignent le caractère.

Le passage du Gardénal à la N. M. seule, quand il peut être opéré, doit être progressif : une douzaine de jours au

moins, si l'on veut éviter une recrudescence des troubles psychiques et du nombre des accès.

La N. M. est d'une administration facile du fait de son manque de saveur, de plus il ne semble pas exister d'accoutumance. Jamais elle n'a déterminé de constipation, comme cela se produit avec le Gardénal.

La N. M. existe dans le commerce en comprimés de 0,01, 0,05 et 0,10 gr. La dose pour un adulte, à déterminer par tâtonnements, toujours supérieure à celle de Gardénal, varie en moyenne de 0,40 à 1 gr. en prises échelonnées, la plus grosse dose étant administrée le soir.

Chez les femmes ne présentant des crises qu'à la période des règles, comme pour le Gardénal, il est légitime de limiter à cette période l'administration de N. M. Dans tous les autres cas, le traitement sera continu.

On pourra chercher à accroître les propriétés de la N. M. en pratiquant le traitement par des médications associées, par exemple N. M. et belladone, ou en pratiquant conjointement les traitements complémentaires usuels (régime céto-gène, régime déshydraté, protéinothérapie, etc...)

A la multiplicité des anti-épileptiques connus, vient s'ajouter la N. M. qui, comme ses congénères, ne peut et ne pourra probablement jamais se vanter d'obtenir une guérison, même temporaire, de l'épilepsie.

En attendant que des progrès pathogéniques ouvrent la voie à la thérapeutique comitiale, ce traitement symptomatique a droit à une place importante, néanmoins, dans l'arsenal anticomitial.

La N. M. nous apparaît en effet comme un médicament qui semble devoir être employé d'abord, quand on se trouve en face d'un épileptique jamais soigné ; sa très faible toxicité le faisant préférer aux autres corps du même groupe.

Quand d'autres barbituriques se seront montrés inefficaces, il sera logique d'essayer la N. M. qui, elle, se montrera quelquefois active là où le Gardénal ou le Rutonal auraient échoué.

Si, faisant ainsi, il nous arrive non seulement de réduire

le nombre et la gravité des attaques, mais aussi d'améliorer le psychisme, la N-méthyléthylphénylmalonylurée sera un grand bienfait pour le malade et justifiera ainsi de sa place dans la thérapeutique de l'épilepsie.

Vu : le Président de la thèse,
LOEPER.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBRY. — Les intoxications par les médicaments hypnotiques (*Bul. Gal thérapeutique*, févr. 1930).
- BICKEL (C.) et KATZENELBAGEN (S.). — A propos des intoxications par les somnifères de la série barbiturique. *Bul. Gal Thér.*, 1924.
- BRUBEL. — Extrait de la Revue *Die Medizinische Welt*, N° 43, oct. 1932.
- FLANDIN, JOLY, BERNARD. — L'intoxication par les somnifères. Dain, éd Paris, 1934.
- KORACH. — De l'épilepsie vertigineuse et son traitement par le Prominal. *Fortschritte des Therapie*, N° 24, décembre 1932.
- KUEPPERS. — Le Prominal. *Medizinische Klinik*, N° 34, août 1932.
- LACKER BAUER. — Le Prominal dans la pratique. *Psychiatrisch Neurologische Wochenschrift*, N° 37, sept. 1933.
- PAGNIEZ. — L'Epilepsie. Conceptions actuelles sur sa pathogénie et son traitement. Masson, éd. Paris, 1929.
- Le traitement de l'épilepsie. *Presse méd.*, 4 juil. 1934.
- POLIK. — Du Prominal. *Psychiatrich-Neurologische Wochenschrift*, N° 47, 1932.
- POLSTORFF. — De la thérapeutique médicamenteuse de l'épilepsie. *Therapie der Gegenwart*, N° 8, 1932.
- WEESE. — De la pharmacologie du Prominal. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, N° 18, 1932.
- SCHMITT et LEMANT. — Intoxications par les barbituriques. *Paris médical*, 1934.
- WIKI (B.). — Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique. *Archives int. pharmacodynamie et thérapie*, 1922.

